

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

29

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

DIPLÔME D'ÉTAT

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

Pierre GORET

Né le 27 Août 1907, à Rosières-en-Santerre (Somme)

DU ROLE
DES HUMEURS DANS L'IMMUNITÉ
CULTURE DES MICROBES PATHOGÈNES
SUR LES SÉRUMS NORMAUX
ET SUR LES SÉRUMS IMMUNISANTS

JURY { *Président* : LEMIERRE professeur à la Faculté de Médecine
 { *Assesseeurs* : { PANISSET { professeurs à l'École Nationale
 { VERGE { Vétérinaire d'Alfort

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1931



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552003_0029

DU ROLE
DES HUMEURS DANS L'IMMUNITÉ
CULTURE DES MICROBES PATHOGENES
SUR LES SÉRUMS NORMAUX
ET SUR LES SÉRUMS IMMUNISANTS

02

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1931

THÈSE

N° — 29

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

Pierre GORET

Né le 27 Août 1907, à Rosières-en-Santerre (Somme)

DU RÔLE
DES HUMEURS DANS L'IMMUNITÉ
CULTURE DES MICROBES PATHOGÈNES
SUR LES SÉRUMS NORMAUX
ET SUR LES SÉRUMS IMMUNISANTS

JURY / Président : LEMIERRE professeur à la Faculté de Médecine
/ Assesseurs : PANISSET / professeurs à l'École Nationale
/ VERGE / Vétérinaire d'Alfort

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1931

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général
honoraire des Ecoles Vétérinaires ; P.-J. CADIOT,

H. VALLÉE

PROFESSEURS ET CHARGES DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques...	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale.....	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie.....	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; Zoologie.	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique; sémiologie et propédeutique, jurisprudence.	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure.....	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique; médecine opératoire, obstétrique.	LESBOUYRIES.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique..	PANISSET.
Histologie, et embryologie, anatomie pathologique; autopsies.....	PETIT.
Zootecnie et économie rurale.....	DECHAMBRE.
Agronomie, botanique et hygiène; matière médicale.	DECHAMBRE et HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale.	VERGE.

PROFESSEUR AGREGÉ

M. LESBOUYRIES

CHEF DE TRAVAUX AGREGÉ

M. SIMONNET

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BRION, MONVOISIN, MOUSSU (R.), VALADE

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les
opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées
doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles
n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PERE

Chef de Bataillon à la Légion Etrangère
Officier de la Légion d'Honneur.

A MA GRAND'MERE

A MA MERE

A MA FIANCEE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur.

*qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre jury.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PANISSET
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VERGE

A TOUS MES MAITRES DE L'ECOLE D'ALFORT

INTRODUCTION

Les chercheurs qui essaient de saisir les phénomènes qui se passent dans un organisme, les biologistes qui veulent arracher son secret à la matière vivante, se heurtent aux plus grandes difficultés. Leurs moyens d'investigation si vastes soient-ils ne leur permettent le plus souvent que de découvrir les « à peu près » des réactions biologiques.

S'ils travaillent, sur la table du laboratoire, en dehors de l'organisme même, avec des matériaux inertes issus de la matière vivante, les phénomènes observés ne peuvent être, du coup, homologués aux phénomènes vivants puisque les conditions de leur production sont différentes.

Si, d'autre part les phénomènes sont observés directement sur le vivant ils ne peuvent l'être qu'à la faveur d'artifices expérimentaux et dans ce cas encore leur production est subordonnée aux conditions expérimentales.

A un autre point de vue, les réactions de l'organisme observées même sur un animal vivant ne sont pas semblables aux réactions observées sur un autre animal vivant et l'on ne peut conclure d'une espèce à une autre.

Le savant ne peut donc conclure qu'à des hypothèses à la suite de ses expériences.

Ces hypothèses sont-elles confirmées ? Semblent-elles s'appliquer parfaitement à la majorité des êtres ? Les découvertes qui en sont issues permettent-elles d'obtenir des résultats dans le rétablissement de l'équilibre vital menacé ? Le savant n'est jamais sur d'avoir pénétré à fond ce qui reste toujours un secret. N'est-il pas souvent étonné lui-même des explications compliquées qu'il donne d'un phénomène en apparence fort simple ? A quelles difficultés ne se heurte-t-il pas pour trouver

l'explication la plus simple et en même temps la plus rationnelle ?

C'est qu'en cette matière ses connaissances s'appliquant soit à l'inerte, soit à « un » individu sont forcément limitées.

C'est peut-être dans le domaine de l'immunité que ces obstacles se mesurent avec le plus de netteté.

Le savant, par exemple, a pu capter et mettre en évidence dans les sérums thérapeutiques les éléments qui ajoutés à ceux de l'organisme normal conditionnent, semble-t-il, la régression de certaines infections ou l'établissement de l'immunité. Mais si de nombreuses hypothèses basées sur de nombreuses expériences de valeur, ont tenté d'expliquer leur mécanisme intime, certaines s'appliquent en quelques cas de façon fort satisfaisante, d'autres, au contraire, entraînent aux pires contradictions. BURNET écrit :

« A partir du jour où l'on a pu abstraire de l'organisme même et réaliser dans les tubes à expériences une partie tout au moins des phénomènes de l'immunité, on s'est laissé aller trop souvent à définir des substances là où on observe que des fonctions ». « METCHNIKOFF ne s'est-il pas lassé de rappeler et de souligner les différences qui séparent les phénomènes correspondants (car on ne peut dire les mêmes phénomènes) « in vivo » et « in vitro », non pour contester la valeur des expériences « in vitro », mais pour soutenir qu'elles doivent toujours être rapportées aux phénomènes qui se passent chez le vivant. »

C'est ainsi, nous l'avons fait remarquer, que le pouvoir bactéricide des humeurs, l'action manifeste de certains sérums thérapeutiques, ont suscité de nombreuses hypothèses sans qu'aucune puisse s'appliquer à toutes les infections en général.

L'organisme guéri par un sérum est soustrait à l'action d'une toxine ou de microbes, l'idée qui s'impose immédiatement à l'esprit est la suivante : le sérum neutralise la toxine ou tue le microbe.

Or, dans certains cas le microbe se développe très bien « in

vitro » sur le sérum immunisant qui le fait disparaître « in vivo ». Certain organisme est naturellement réfractaire à l'action d'un microbe; ce même microbe se développe sur les humeurs de cet organisme. Cet autre organisme au contraire est sensible à l'action d'un agent pathogène ; fait paradoxal, ses humeurs détruisent ce germe « in vitro » !

Additionnons un bouillon de culture d'un peu d'immunsérum spécifique d'une bactérie, ensemençons dans ce milieu la bactérie : son développement est considérablement supérieur à celui obtenu sur le bouillon ordinaire !

Suivant en cela la voie si largement tracée par les savants, nous avons entrepris, dans ce modeste travail, l'étude systématique de la culture de certains microbes pathogènes sur les sérums normaux et les immunsérums, purs ou ajoutés aux milieux de culture usuels. Nous avons consigné nos observations et essayé d'interpréter nos résultats chaque fois que cela nous a été possible.

Aussi bien pour fixer nos idées et pour la bonne compréhension de notre travail nous avons réservé une première partie à un résumé succinct de la question de l'immunité, un chapitre spécial est consacré à l'étude des contradictions observées dans l'explication du mécanisme de l'immunité.

La seconde partie constitue l'exposé de nos recherches personnelles. Enfin nous avons ajouté un paragraphe qui donne un aperçu des nouvelles théories sur l'immunité.

M. le Professeur PANISSET nous a donné l'idée de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour la sollicitude et la bienveillance avec lesquelles il nous a dirigés dans l'élaboration de cette thèse, à son laboratoire, où il nous fit l'honneur de nous accueillir.

M. le Professeur VERGE nous a prodigué constamment ses conseils et nous a fortement aidé dans la réalisation de nos expériences; qu'il nous soit permis de lui exprimer ici nos remerciements les plus vifs et les plus sincères.

Nos remerciements iront également à M. le vétérinaire capi-

taine MARCENAC, chef de clinique à l'Ecole de cavalerie de Saumur qui, durant les trois mois que nous avons passés à l'école, a mis à notre disposition toutes les ressources de son laboratoire et nous a permis de terminer nos expériences. Nous lui en restons fort reconnaissant.

PREMIÈRE PARTIE

Aperçu de l'ensemble de nos connaissances
sur l'immunité.

CHAPITRE PREMIER

LES DÉFENSES DE L'ORGANISME CONTRE L'INFECTION

« Les défenses de l'organisme sont multiples. L'acte préalable à l'infection, à la pénétration du microbe dans les tissus, se heurte à de nombreux obstacles. L'imperméabilité des téguments qui se renouvellent et se nettoient en s'exfoliant, le jeu des épithéliums vibratiles de revêtement qui fait rebrousser chemin aux particules étrangères, les sécrétions muqueuses qui les enrobent et les éliminent, les sécrétions gastriques, le péristaltisme intestinal qui expulse les bactéries ingérées et celles qui se sont multipliées dans le tube digestif, tout cela évidemment concourt à la protection. Mais les facteurs qui nous intéressent surtout sont ceux qui interviennent lorsque le danger est vraiment menaçant, lorsque l'introduction du virus dans les tissus est un fait accompli; c'est alors que le combat s'engage. » (BORDET.)

A ce moment, l'organisme met en jeu les deux procédés de défense qu'il possède : les leucocytes et les humeurs dont il convient d'envisager successivement le mode d'action contre les microbes et contre leurs toxines.

§ 1. Défense contre les microbes.

A) LES LEUCOCYTES ET LA PHAGOCYTOSE.

C'est depuis les remarquables travaux de METCHNIKOFF que l'on sait la part qui revient aux leucocytes dans l'immunité. Ce

savant a montré qu'ils constituaient pour l'individu de véritables gardiens susceptibles d'englober et de digérer le microbe envahisseur. Cette propriété a été appelée par lui la phagocytose et il donne le nom de phagocytes aux cellules capables par leur activité propre de saisir et incorporer des particules solides.

La phagocytose en effet est un phénomène d'ordre très général. Elle fut observée pour la première fois par LIEBERKUHNS (1857) dans la digestion des infusoires par les cellules amiboïdes des éponges d'eau douce.

METCHNIKOFF démontra ensuite que les cellules mésodermique de *Siphonochalina coriacea* étaient capables d'englober et d'ingérer les corps étrangers arrivés à leur contact.

La phagocytose est une fonction naturelle dévolue à certaines cellules qui ne sont pas nécessairement des cellules du sang mais des cellules spécialisées, ayant conservé dans un organisme supérieur (métazoaire) une fonction des êtres unicellulaires : la digestion intracellulaire. L'histolyse larvaire chez les insectes, la dégénérescence des muscles de la queue chez les têtards des batraciens, la destruction des globules rouges du sang dans la rate sont des exemples de phagocytose normale.

La phagocytose peut être dite anormale quand la cellule utilise cette propriété contre un agent étranger et dans la lutte contre les infections elle ne représente qu'un cas particulier d'une grande fonction générale. Le grand mérite de METCHNIKOFF fut de considérer, dans l'infection, l'englobement des microbes par les leucocytes dans le liquide sanguin comme une réaction de défense.

WALDEYER, KOCH ne voyaient dans cette préhension du microbe par le phagocyte qu'un moyen de dissémination plus parfait de l'agent pathogène. Il n'en est rien; le phagocyte détruit le microbe et il est inutile de rappeler ici les preuves éclatantes qu'en a donné l'illustre Maître.

On désigne sous le nom d' « appareil phagocytaire » l'ensemble des éléments cellulaires capables d'opérer la phagocy-

tose. Il comprend : les leucocytes du sang (lymphocytes, monocyte, polynucléaires), la rate, les ganglions, le foie, le système réticulo-endothélial. Ils représentent soit des cellules mobiles, soit des éléments fixes dans lesquels se retrouve cependant la même fonction. Les uns : éléments microphagiques (microphages de METCHNIKOFF) représentent nettement les phagocytes du microbe, ce sont les polynucléaires; les autres, au contraire, sont macrophagiques et leur activité s'exerce vis-à-vis d'éléments très variés, non des microbes, à moins que ceux-ci n'aient déjà subi l'action des microphages (METCHNIKOFF, TARASSÉVITCH, SALIMBENI).

On peut distinguer trois temps dans la destruction du microbe par le leucocyte : adhésion, englobement, digestion.

Dans le premier temps, le leucocyte est attiré vers le corps étranger. Il s'agit d'un phénomène de « *chimiotaxie* », c'est-à-dire : « le phénomène par lequel des organismes doués de la propriété de se mouvoir activement se portent vers la source d'excitation ou s'en écartent quand ils sont soumis à l'influence d'un excitant chronique agissant d'un seul côté. Dans le premier cas, lorsqu'il y a attraction vers la source excitante, nous disons que la chimiotaxie est positive. » (PFEFFER.)

Ce phénomène découvert par STAHL chez les myxomycètes, par ENGELMANN chez les bactéries, par PFEFFER chez les anthérozoïdes des fougères, fut considéré comme une propriété générale des cellules libres et c'est LEBER qui en 1888 exposa d'une façon précise le rôle joué par la sensibilité chimiotactique des leucocytes.

Les travaux de MASSART, BORDET, GABRITCHEWSKY, CANTACUZÈNE, RUBIN définirent les conditions dans lesquelles s'opérait la chimiotaxie et prouvèrent qu'elle dépendait de la substance agissant sur le leucocyte, du titrage des solutions excitantes et enfin qu'elle cessait sous l'action des anesthésiques.

On sait enfin que les leucocytes, loin d'être attirés par certains microbes, en sont au contraire repoussés (chimiotaxie négative), mais que ces mêmes leucocytes sont appelés par les

mêmes agents envahisseurs si ceux-ci ont perdu tout ou partie de leur virulence (METCHNIKOFF, TCHISTOVITCH, ZILBERBERG et ZÉLIONY).

Arrivé à côté du microbe, le phagocyte pousse des prolongements (pseudopodes) et la deuxième phase de la phagocytose se produit : l'englobement; les corps étrangers s'enfoncent dans le protoplasma ou sont captés progressivement par celui-ci.

C'est alors que la destruction du microbe s'opère à l'aide des diastases contenues dans le leucocyte : le microbe est digéré.

L'existence de ces diastases fut d'abord mise en évidence dans le plasmodium d'êtres unicellulaires : *Æthaliium septicum*, *Spumaria Alba*, *Amœba Protéus*, *Noctiluca miliaris*, etc. (DE BARY, GREENWOOD, METCHNIKOFF, MESNIL et MOUTON); puis chez les leucocytes dans les phénomènes qui se passent au moment de la métamorphose des insectes (histolyse et digestion des tissus, KOWALEWSKI et VAN REES, CAULLERY et MESNIL); enfin, chez les leucocytes dans la digestion des microbes (BRUNO-HOFER, HESS, METCHNIKOFF). Depuis, les auteurs qui se sont attaqués à cette question ont pu déceler chez les leucocytes : des ferments digestifs (microcytase et macrocytase de METCHNIKOFF); des ferments protéolytiques, un ferment glycolytique, une lipase, une oxydase, une catalase (MÜLLER et JOCHMANN, ACHALME, LEVÈNE et MAYER) et enfin une substance bactéricide autonome indépendante des ferments (GENGOU).

Le leucocyte est donc bien le défenseur de l'individu contre l'envahissement microbien. Il ne fait pas qu'englober le substratum protoplasmique du microbe, mais il détruit le germe vivant et virulent, comme l'a montré METCHNIKOFF.

B) LES HUMEURS DANS LA DÉFENSE CONTRE LES MICROBES.

Un organisme sain attaqué par un microbe se défend, nous venons de le voir par des éléments existant normalement dans

son sein, possédant normalement la propriété « phagocytaire » cas particulier d'un fait physiologique général : la digestion.

A côté des leucocytes, charriant ceux-ci et les supportant pour former avec les globules rouges le « tissu sanguin », existe le plasma lui-même dédoublable en fibrine et sérum. Ce liquide s'il est aussi à l'état normal un défenseur de l'organisme augmente ses moyens lors de l'infection, il acquiert des propriétés défensives (ou considérées comme telles) plus considérables. Déjà décelables, sans doute, vis-à-vis de certains germes dans le sérum normal, elles deviennent nettement apparentes chez les individus infectés et sont même susceptibles, une fois le microbe vaincu, de persister chez l'individu où elles ont pris naissance à l'égal des éléments normaux. Ces nouvelles « propriétés » du sérum ont été désignées sous le nom d' « anticorps ». Disons tout de suite que la production des anticorps est une fonction normale du sérum qui répond de cette façon à la venue d'un élément étranger dans l'organisme au même titre que les leucocytes y répondent par la phagocytose.

Les humeurs disposent d'abord dans la défense contre les microbes, de moyens physiques.

La coagulation sanguine peut être considérée comme un moyen antiinfectieux efficace; en effet, la fibrine précipitée entraîne les microbes dans ses mailles et fixe l'infection. Le choc microbien provoque un véritable trouble humoral dont la conséquence directe est la disparition des microbes, sans doute sous l'influence des phénomènes physico-chimiques qui caractérisent le choc et mettent ces microbes en état de déséquilibre par rapport au milieu.

Les humeurs enfin ont par elles-mêmes un pouvoir bactéricide. Il fut constaté pour la première fois par Fodor (1886) et NUTTAL (1888) qui observèrent que la bactérie charbonneuse et le *Bacillus Subtilis* disparaissaient du sang défibriné de lapin lorsqu'on l'y introduit. L'action de l'humeur aqueuse du chien, le liquide d'un exsudat pleurétique de l'homme, le

liquide pédicardique du chien et du lapin ont la même action vis-à-vis de la *Bactéridie Charbonneuse* du *B. Subtilis*, du *B. megaterium* et du *Staphylococcus Auréus*. NISSEN démontre ensuite que le *Coccus aquatilis* périt au bout de 5 à 10 minutes dans le sang défibriné du chien ou du lapin, d'après lui le sérum avait la même action bactéricide que le sang défibriné.

A la suite de ces travaux et des expériences de BEHRING et FLÜGGE, BUCHNER de Munich a édifié sa « Théorie bactéricide » des humeurs. Celles-ci possèderaient la propriété de tuer les microbes amenés à leur contact, propriété résidant dans le sérum, phénomène vital lié à la présence d'une substance mal connue qu'il dénomma « alexine » (αλεξιν-*défendre*).

Cette substance disparaît du sérum chauffé à 52°-55°. On la dit thermolabile ; et comme l'avait déjà remarqué NUTTAL semble s'user en agissant. En effet, elle disparaît quand on mélange le sang aux bactéries (NISSEN).

Les travaux de DENYS et KADIN vinrent confirmer cette manière de voir. Cette « alexine » est d'ailleurs capable de détruire non seulement les microbes mais des substances étrangères à l'organisme; c'est ainsi que LANDOIS avait déjà observé en 1875 l'activité hémolytique du sérum vis-à-vis des globules rouges étrangers, propriété ne résistant pas à une température de 55°.

Tout récemment GEORGEVITCH a montré que l'activité du sérum humain était surtout très grande pour les bacilles dysentérique, typhique, paratyphique et le vibron cholérique et que le pouvoir bactéricide de l'alexine diminuait sous l'influence de la dilution des sérums ou lorsque ceux-ci sont mis en contact avec un très grand nombre de microbes. Enfin, PETTERSON en 1926 met en évidence dans le sérum des substances thermostables ayant le pouvoir bactéricide et qu'il désigne sous le nom de β -lysines.

Nous reviendrons longuement sur le pouvoir bactéricide des humeurs et son origine; nous l'avons noté ici comme un processus de défense de l'organisme.

Le sérum possède aussi la propriété de préparer les microbes à l'action des phagocytes, c'est le pouvoir « opsonique » du sérum observé par WRIGHT et DOUGLAS; il serait dû à l'action d'une « opsonine » (WRIGHT), substance thermolabile et d'une « bactériotropine » (NEUFELD) thermostable.

Enfin il existe dans le sérum des « anticorps normaux ». Nous avons dit que les anticorps étaient la réponse des humeurs à l'invasion par une substance étrangère à l'organisme; or il existe dans le sérum normal, n'ayant pas subi l'action des microbes, des anticorps. Nous y reviendrons tout à l'heure.

Nous pouvons résumer comme suit les défenses par les humeurs : propriété d'acquérir des anticorps, défense par les moyens physiques, pouvoir bactéricide par l'alexine et les β -ly-sines, anticorps normaux.

§ 2. Défense contre les toxines.

A) RÔLE DES LEUCOCYTES.

Le phagocyte absorbe et digère les microbes vivants et virulents. Il est donc probable qu'il est capable de digérer même les toxines secrétées par eux.

METCHNIKOFF démontre que l'injection de toxine tétanique à une poule, animal réfractaire, détermine un riche afflux leucocytaire. La preuve est faite, d'autre part, que les globules blancs sont capables d'absorber des poisons minéraux : arsenic (BES-REDKA), plomb (CARLO), mercure. CALMETTE retrouve l'atropine, injectée à doses considérables au lapin, dans les leucocytes et très peu dans le plasma. Ils peuvent absorber les « ag-gressines » de BAIL, et une quantité d'endotoxine typhique suffisante pour tuer le cobaye. La fixation des leucocidines bactériennes et de l'hémolysine tétanique s'opère également sur les leucocytes. Ceux-ci ne sont pas tués par la toxine diphtérique puisqu'ils peuvent encore opérer la phagocytose après contact avec le poison.

Parfois, comme le fait remarquer BORDET, « les cellules absorbant le poison représentent des victimes servant de boucliers à leurs congénères », mais si les leucocytes meurent sous l'action du poison ingéré il n'est pas moins vrai qu'ils en limitent la propagation et que : « Dans ces conditions l'empoisonnement des tissus ne se produit que d'une façon ménagée car il s'espace sur un laps de temps très prolongé; la phagocytose joue ainsi un rôle protecteur manifeste. » (BORDET.)

Les leucocytes sont donc bien susceptibles de détruire et, tout au moins, d'absorber les toxines.

B) RÔLE DES HUMEURS.

Le sérum des animaux possède parfois de légères propriétés antitoxiques; ainsi le sérum de cheval pour la toxine diphtérique et tétanique (ROUX-EHRlich) le sérum humain pour la toxine diphtérique (SCHICK). EHRlich, KRAUS, CLAIRMONT signalent en 1901 que le sérum de cheval en particulier est capable de neutraliser certaine quantité d'hémolysines bactériennes et entre autres la tétanolysine. Il s'agit ici de la présence dans le sérum d'anticorps normaux des toxines au même titre que nous avons signalé plus haut l'existence d'anticorps normaux des microbes. Nous reviendrons plus loin sur les uns et sur les autres.

Faut-il attribuer aussi aux antitoxines normales ou à des substances de nature différente la neutralisation du venin de serpent par les sérums de scorpion, d'ichneumon, du hérisson, etc..., animaux réfractaires? On ne sait.

Quoi qu'il en soit certains matériaux du plasma et du sérum dit BORDET « dérivent parfois fort efficacement le poison ».

Ainsi la cholestérine du sérum enlève à la saponine son pouvoir hémolytique (RANSOM), le sérum de lapin neutralise l'atropine, etc... Il ne saurait s'agir ici d'antitoxine à proprement parler. Nous reviendrons aussi sur cette question dans un chapitre spécial où nous étudierons les rapports et les contradic-

tions existant entre l'état réfractaire de certains animaux et le pouvoir bactéricide de leurs humeurs.

Enfin comme il a la propriété de former des « anticorps » des microbes, l'organisme infecté produit dans le sérum les anticorps des toxines : les « antitoxines ».

Il nous reste à voir maintenant rapidement les relations existant entre « l'immunité » et les défenses de l'organisme que nous venons de passer en revue, si celles-ci conditionnent l'immunité, et en ce cas, par quel mécanisme. A ce sujet nous aurons à distinguer l'immunité naturelle et l'immunité acquise. Il est indispensable auparavant de dire quelques mots sur les antigènes et les anticorps.

CHAPITRE II

ANTIGENES ET ANTICORPS

§ 1. Antigènes.

Microbes et toxines provoquent chez l'individu infecté l'apparition de certaines propriétés humorales qui sont désignées sous le nom d'anticorps.

Ce phénomène ne leur est pas particulier; d'autres substances peuvent le provoquer et on appelle antigènes (DÈTRE-DEUTSCH) tous les éléments susceptibles de faire apparaître des anticorps; ce sont nécessairement des substances albuminoïdes et étrangères à l'organisme qui les reçoit.

Selon M. NICOLLE on peut classer les antigènes en trois groupes : les diastases; les toxines (toxines solubles, toxines solides, c'est-à-dire supportées par un élément figuré, ou endotoxines) et les éléments indifférents des cellules et des humeurs (antigènes sans épithète). Nous laissons de côté les diastases.

A) TOXINES.

Toutes (animales, végétales, microbiennes) engendrent des antidotes spécifiques : antitoxines qui sont les anticorps des toxines et aboutissent tant « in vivo » qu'« in vitro », à la neutralisation de la toxine correspondante. Elles comportent deux éléments : l'un, actif, autrement dit toxique, et non antigène; l'autre, inactif, autrement dit atoxique, et antigène — éléments facilement dédoublés depuis la découverte des anatoxines. C'est contre le deuxième élément (atoxique et antigène) que sera dirigé l'anticorps spécifique de la toxine.

B) ÉLÉMENTS INDIFFÉRENTS DES CELLULES ET DES HUMEURS.

Ils constituent la partie des cellules et des humeurs correspondant à la partie inactive et antigène de la toxine. Par exemple : hématies, sérums d'animaux étrangers (atoxiques, certains sérums étant d'emblée toxiques pour un organisme hétérologue), substratum protoplasmique atoxique des microbes, etc., etc... (substances fondamentales de M. NICOLLE et LOISEAU).

Ces éléments sont inoffensifs pour les sujets neufs, mais comme le fait remarquer M. NICOLLE : « Ces substances indifférentes (expérience d'ISSAEF) déterminent en réalité certaines lésions des éléments avec lesquels elles entrent en contact forcé et les produits intracellulaires libérés lors du conflit agissent à la fois par les anticorps et les antigènes qu'ils contiennent ». On sait, d'autre part, que toute substance albuminoïde (et d'une façon générale tout antigène est de nature albuminoïde) comprend une partie toxique non antigène (poison de VAUGHAN ou endotoxine vraie) et une partie atoxique antigène (résidu de VAUGHAN).

Pour être « indifférent » l'antigène devrait comprendre uniquement cette partie atoxique de l'albuminoïde. Mais la délimitation est loin d'être aussi nette que pour les toxines et l'antigène peut non seulement immuniser mais hypersensibiliser contre lui par un mécanisme que nous verrons tout à l'heure — il ne peut en effet se libérer totalement de son support albuminoïde.

Tout antigène est caractérisé par l'anticorps qu'il fait naître puis par son union avec cet anticorps : il est provocateur et récepteur d'anticorps.

Tout anticorps est spécifique de son antigène. Mais, cellules, humeurs, microbes peuvent renfermer en leur sein plusieurs antigènes. L'un d'eux est « dominant » et caractéristique de l'albuminoïde. Ainsi : cellules, humeurs, microbes sont des « mosaïques d'antigènes » (Mlle RAPHAEL) dont chacun peut

provoquer un anticorps. Chaque anticorps pourra se fixer sur son antigène spécifique, lequel pourra se trouver dans une substance albuminoïde autre que celle où se tenait celui qui lui a donné naissance (antigène FORSSMAN).

Il est donc possible avec les albuminoïdes les plus divers de préparer les anticorps les plus variés.

On a pu obtenir des sérums : anticellulaires (antihématies, antirein); antisérums; antitoxiques; antimicrobiens (qui sont en somme des sérums anticellulaires). Ces sérums sont « anti » car ils contiennent les anticorps de ces divers albuminoïdes.

Leurs propriétés apparaissent quand on les met en contact avec l'antigène provocateur, soit « in vivo », soit « in vitro » et dans le second cas elles se manifestent d'une manière accessible à nos sens.

Rappelons qu'en ce qui concerne les microbes, le pouvoir antigène varie considérablement de l'un à l'autre; les uns sont de bons, les autres de mauvais antigènes. Y a-t-il un rapport entre la virulence d'un microbe et son pouvoir antigène? On ne le sait encore.

§ 2. Anticorps.

Nous l'avons fait remarquer plus haut, les mots « antigène » et « anticorps » correspondent plutôt à des propriétés de la matière qu'à des substances bien définies, aussi ne peut-on définir les uns qu'avec l'aide des autres et réciproquement. Nous définirons donc l'anticorps : une propriété résidant dans les humeurs répondant à l'introduction d'un antigène.

« Que doit-on entendre par anticorps? », écrit NICOLLE. Des substances de nature inconnue, résistant *grosso modo* à 55° et certainement colloïdales (comme les antigènes), ainsi que le démontre l'histoire de leurs réactions. Elles se caractérisent uniquement par leurs effets. Ceux-ci étant en apparence fort divers, les auteurs ont distingué pour chaque antigène autant

d'anticorps que d'effets observés », l'auteur ajoute : « Nous soutenons une conception plus simple ». Nous l'étudierons tout à l'heure.

On peut donc distinguer d'après les effets produits sur les antigènes (ceux-ci étant récepteurs d'anticorps) des antitoxines, agglutinines, précipitines et des sensibilisatrices, ces derniers étant un peu spéciaux.

A) ANTITOXINE ET NEUTRALISATION DE LA TOXINE.

La découverte des anticorps des toxines est due à BEHRING et KITASATO (1890). Ces auteurs observèrent que le sérum des chevaux ayant reçu de la toxine tétanique répondait par la formation d'une antitoxine spécifique neutralisant *in vitro* la toxine tétanique. D'autres antitoxines furent découvertes par la suite : celles des poisons végétaux, des venins, de la toxine cholérique, dysentérique, diphtérique, du vibrion septique, etc... et les noms de : EHRLICH, CALMETTE, PHISALIX, ROUX et YERSIN, etc... sont attachés à ces merveilleuses découvertes.

Les effets des antitoxines se manifestent « *in vivo* » et « *in vitro* ». « *In vivo* » : l'animal ayant reçu de l'antitoxine ne succombe pas à l'inoculation de la toxine. « *In vitro* », la toxine mise en contact avec l'antitoxine est rendue inoffensive et le mélange peut être impunément injecté à l'animal sensible. On arrive ainsi à mesurer le pouvoir antitoxique d'un sérum, à calculer le nombre d' « unités antitoxiques » qu'il contient.

En outre, l'union toxine-antitoxine, la neutralisation de l'une par l'autre se manifeste par une floculation résultant du mélange comme l'ont montré DANYSZ, CALMETTE, M. NICOLLE et CESARI, RAMON. Cette floculation peut permettre en certains cas de titrer les unités antitoxiques d'un sérum.

B) AGGLUTININE ET AGGLUTINATION.

Entrevue par CHARRIN et ROGER en 1889 (Bacille Pyocyanique) puis par METCHNIKOFF (vibrio Metchnikowski et pneumo-

coque), BORDET, GRUBER et DURHAM, PFEIFFER et KOLLE attribuèrent une portée générale à ce phénomène et c'est GRUBER qui lui donna le nom d'agglutination.

Voyons en quoi consiste ce phénomène.

Ajoutons « in vitro » à du sérum provenant d'un animal ayant subi l'action d'un antigène, cet antigène même : microbes (vivants ou morts) et cellules par exemple. Ces microbes, ces cellules vont s'immobiliser, se réunir en amas, s'agglomérer — et cette action serait due à la présence dans le sérum d'une agglutinine, anticorps résistant à la température de 70°. L'antigène producteur serait donc un agglutinogène. « In vivo » le phénomène se produit rarement ou bien la réaction est cachée, invisible.

Quel en est le mécanisme? Les théories de GRUBER, BORDET, M. NICOLLE, PALTAUF et DINEUR ont tenté de l'expliquer. On est poussé à admettre actuellement qu'il s'agit d'une réaction du domaine de la physico-chimie obéissant aux lois régissant les réactions des substances en suspension et plus particulièrement des colloïdes.

Il y aurait deux temps dans la réaction : fixation de l'antigène sur l'anticorps, floculation et agglutination du complexe à la faveur d'un électrolyte présent dans la solution renfermant le complexe.

c) PRÉCIPITINE ET PRÉCIPITATION.

La précipitine est l'agglutinine des micelles albuminoïdes et, dit M. NICOLLE : « Il suffit de remplacer, dans ce qui précède, les mots cellules et microbes par micelles albuminoïdes, pour reproduire toute l'histoire de la précipitation des humeurs et des extraits cellulaires et microbiens. »

L'antigène est donc en somme un précipitogène.

Il n'y a pas lieu d'insister plus longuement.

d) SENSIBILISATRICES. ACTIONS LYTIQUES.

PFEIFFER, en 1894, a démontré, le premier, leur existence,

par une expérience devenue classique. Lorsqu'on injecte des vibrons cholériques dans le péritoine d'un cobaye, vacciné contre le choléra, on constate que, non seulement les microbes ne se multiplient pas, mais encore qu'ils perdent leur motilité, leur forme allongée, et se transforment en boules; que ces boules deviennent granuleuses et ne tardent pas à se dissoudre, en partie, dans le liquide avoisinant.

Plus tard, BORDET et GENGOU (1898), EHRLICH et MORGENROTH (1899) ont expliqué le mécanisme de ce phénomène. Dans le sérum du cobaye vacciné contre le choléra, il existe deux substances ayant des propriétés différentes. L'une se trouve dans tous les sérums normaux d'homme ou d'animal; elle est thermolabile, c'est-à-dire détruite par un chauffage de 30 minutes à 55° : c'est l'alexine de BUCHNER, le complément d'EHRLICH, la cytase de METCHNIKOFF. L'autre est spécifique; elle se fixe sur l'antigène qui en provoque la formation, le sensibilise, pour permettre à l'alexine de le détruire. Cette substance est thermostable; elle résiste au chauffage à 55°; c'est l'anticorps ou la sensibilisatrice de BORDET, l'ambocepteur d'EHRLICH ou le fixateur de METCHNIKOFF.

Dans l'expérience de PFEIFFER, le vibron cholérique (antigène) est lysé par l'action combinée de l'anticorps et de l'alexine : il y a bactériolyse.

Si, au lieu de microbes, l'antigène est constitué par des globules rouges, l'action lytique se manifeste par l'hémolyse, c'est-à-dire par la mise en liberté de l'hémoglobine des globules. La destruction des hématies ne peut être obtenue que si le sérum qui leur est opposé renferme une sensibilisatrice active pour ces globules rouges.

L'hémolyse est facile à apprécier à l'œil nu, alors que la bactériolyse ne peut être mise en évidence qu'au microscope. C'est dans le but de faciliter la constatation de la bactériolyse, que BORDET et GENGOU (1901) ont réalisé la réaction de fixation de l'alexine ou de déviation du complément.

Nous nous trouvons donc en présence d'anticorps d'un carac-

rière un peu spécial nécessitant pour exercer leur action la présence d'une « deuxième substance ».

§ 3. Anticorps artificiels et anticorps normaux.

L'existence d'anticorps dans un sérum est subordonnée à la pénétration d'antigènes, ils apparaissent lors de l'infection, et l'on peut en provoquer artificiellement l'apparition : ce sont des anticorps artificiels.

Les sérums normaux n'ayant été soumis à aucune injection préparante renferment également des anticorps (bien qu'il semble paradoxal d'employer le terme anticorps) : ce sont les anticorps naturels ou normaux. Nous retrouvons dans le sérum normal tous ceux étudiés plus haut.

A) ANTITOXINES.

Nous en avons déjà parlé plus haut (Ch. I, § 2, b) et nous avons montré que de nombreux sérums d'animaux possédaient à l'état normal la propriété de neutraliser les toxines. Nous n'y reviendrons pas.

B) AGGLUTININES.

Le sérum humain agglutine assez fortement le colibacille, le bacille pyocyanique, le bacille typhique (GRUBER et DURHAM). Le sérum de cheval est doué de propriétés agglutinantes vis-à-vis du bacille typhique, colibacille et bacille tétanique. Le sérum de lapin agglutine normalement les globules rouges de poule et d'oie et cette propriété semble aller de pair avec l'action hémolytique du sérum.

C) PRÉCIPITINES.

Elles ont été plus rarement mises en évidence. Citons seulement que la précipitation de nombreux extraits microbiens

par le sérum de bœuf chauffé aurait été entrevu par BAIL et WEILL.

D) SENSIBILISATRICES.

Quand nous avons étudié plus haut le rôle des humeurs dans la défense contre les microbes (Ch. I, § 1, b), nous avons fait allusion à la « substance bactéricide » de BUCHNER, l'alexine à qui cet auteur attribue le pouvoir microbicide des sérums. La découverte des sensibilisatrices dans les sérums préparés fit entrevoir le problème sur une autre face et après les expériences de PFEIFFER et BORDET sur les sérums normaux, EHRLICH et MORGENROTH érigèrent en loi générale que le pouvoir lytique dont sont doués les sérums normaux est dû, comme celui des sérums préparés, à l'action de deux substances. Dans tout sérum normal l'alexine thermolabile exercerait son action bactéricide grâce à l'anticorps thermostable qu'est la sensibilisatrice.

BORDET écrit en 1901 : « Nous n'avons du reste nullement cherché à infirmer cette notion (qui ressort de certaines expériences réalisées surtout par MM. EHRLICH et MORGENROTH) que les sérums neufs pourraient bien contenir outre l'alexine (complément) une, peut-être même plusieurs sensibilisatrices normales (beaucoup moins puissantes à la vérité que celles des sérums spécifiques) et dont le rôle essentiel serait encore de favoriser l'action de l'alexine. »

Un an plus tard, MALVOZ étudie les fixateurs normaux du sérum de chien et écrit : « Les observations publiées jusqu'à présent de fixateurs dans le sérum neuf sont fort clairsemées. Dans son mémoire sur l'agglutination et la dissolution des hématies, BORDET s'est déjà demandé si, dans les sérums neufs, l'action de l'alexine n'était favorisée par celle d'autres matières. En combinant l'action de deux sérums neufs, il put constater des faits qui ne s'expliquaient bien que par la présence de fixateurs. Ainsi les vibrions cholériques qui ne subissent de transformation granuleuse ni dans le sérum de cheval neuf ni dans

celui du cobaye normal se transformaient facilement en granules quand on les met en contact du mélange des deux sérums.

« Mais BORDET faisait toutes ses réserves quant à une généralisation hâtive de cette observation. Tout récemment WECHSBERG discutant certaines expériences de WASSERMAN sur l'action des anticcompléments chez les cobayes injectés de bacilles typhiques et se livrant à un contrôle de celles-ci découvre que le sérum neuf chauffé de lapin doit renfermer des sensibilisatrices pour le bacille typhique n'agissant bien qu'avec le concours de l'alexine non de lapin, mais de cobaye. PFEIFFER, de son côté, a signalé des sensibilisatrices pour le vibron cholérique dans le sérum normal de chèvre.

« Nous venons de notre côté de découvrir que le sérum normal de chien renferme des fixateurs pour le bacille du charbon ou, tout au moins, que si on soumet du sérum de cet animal à la série d'essais qui, dans les mains de BORDET et GENCOU ont permis la découverte de fixateurs dans les sérums antimicrobiens, le sérum de chien se comporte tout à fait comme celui d'un animal tel que le cobaye qui aurait été traité par des microbes du charbon. »

MALVOZ va d'ailleurs jusqu'à faire de ces fixateurs normaux la base de l'état réfractaire. Il existerait également des hémolysines normales, dans différents sérums d'animaux pour les globules rouges d'une autre espèce, qui ne seraient autres que des sensibilisatrices n'agissant qu'avec le concours de l'alexine. Même observation pour certaines bactériolysines.

ANTICORPS NORMAUX ET SUBSTANCES BACTÉRICIDES. — Il est nécessaire de faire remarquer que les sérums normaux renferment outre l'alexine et les anticorps naturels d'autres substances bactéricides thermostables autonomes et indépendantes de cette alexine et de ces anticorps, et qui ont été mises en évidence « in vitro ». C'est le cas pour la substance bactéricide normalé du sérum de rat envers la bactéridie charbonneuse,

qui agit à elle seule et dont l'influence n'est pas susceptible d'être renforcée par les sensibilisatrices. Ce serait le cas également des β -Lysines de PERTERSON. L'action bactéricide du sérum humain vis-à-vis du Nagana (tellement nette que ce sérum est doué de propriétés curatives vis-à-vis des animaux infectés) serait également due à une substance bactéricide thermostable (LAVERAN).

Quelques-unes de ces substances proviennent des thrombocytes et ne se trouvent que dans le sérum de certaines espèces animales ; d'autres, d'origine leucocytaire, se trouvent dans tous les sérums. On peut les homologuer à la substance bactéricide autonome des leucocytes, décrite par GENGOU.

§ 4. Mode d'action des anticorps

BORDET écrit à propos des anticorps : « En réalité, nous constatons des effets antitoxiques, agglutinants, précipitants, etc., mais, sacrifiant à la commodité du langage, nous parlons d'antitoxines, d'agglutinines, de précipitines, etc. Nous nous habitons ainsi, assez imprudemment, à accepter sans autre enquête l'idée que ces principes se répartissent en catégories très tranchées, c'est-à-dire offrent selon toute possibilité dans leur composition ou leur structure des dissemblances profondes en rapport avec la variété des phénomènes qu'ils déclenchent. Mais le fait que les antitoxines, agglutinines, etc., ne produisent pas des effets identiques, est-il dû nécessairement à ce que ces matières ne sont pas constituées de même ? Ne tient-il pas plutôt à ce que les antigènes qu'elles impressionnent respectivement témoignent d'aptitudes différentes ? »

C'est la raison pour laquelle il est beaucoup plus rationnel de réduire à un *acte unique* témoin d'une fonction générale l'ensemble complexe des manifestations qui se déroulent de façons si diverses à nos yeux.

C'est ce qu'a tenté M. NICOLLE en édifiant, d'ailleurs sur des faits solides, sa théorie de l'unicité de l'anticorps.

Laissant de côté les théories tentant d'expliquer chimiquement la formation du complexe antigène anticorps : théorie d'ERLICH (Théorie des chaînes latérales — groupement haptophore et toxophore de la toxine et du microbe), M. NICOLLE voit dans la neutralisation des antigènes par les anticorps un phénomène physico-chimique dans une mesure plus large que ne l'entrevoit BORDET (Théorie physique de l'adsorption) et tente d'expliquer le mécanisme intime de la destruction de l'antigène.

Il distingue deux phases dans l'acte neutralisant : 1° coagulation qui comprend l'agglutination (cellules, microbes), la précipitation (humeurs, toxines), témoin de la formation du complexe antigène-anticorps. Elle est sous l'a dépendance des coagulines. Visible « in vitro » cette fixation de l'anticorps sur l'antigène ne saurait former « in vivo » de précipité visible car les protéines ambiants empêchent leurs particules de s'agglomérer. Cependant l'interaction se produit et se manifeste par la baisse d'activité des sérums chez les animaux immunisés après chaque réinjection d'antigène. — 2° décoagulation qui comprend la lyse de l'antigène sous l'action des lysines qui ne peuvent agir qu'une fois activées par l'alexine (ce sont en somme les sensibilisatrices) tandis que l'action des coagulines en est tout à fait indépendante. Cette décoagulation se manifeste par une désintégration totale du complexe mettant en liberté les substances toxiques vraies (désintégration des substances fondamentales) peu visible « invitro » mais se révélant « in vivo » par des accidents d'hypersensibilité ou anaphylaxie.

M. NICOLLE et CESARI imaginent donc l'existence d'un seul anticorps homologue intervenant pour chaque antigène, coagulant et décoagulant selon les conditions ambiantes.

L'existence du stade de coagulation de la toxine par l'antitoxine c'est-à-dire la présence dans le sérum d'une toxino-coaguline (comparable à la coaguline des éléments figurés) est

prouvée depuis la découverte de la floculation des toxines par les antitoxines dans leur neutralisation (déjà observée pour l'antiricine, l'antiabrine, et l'anticrotine dans les solutions des toxines homologues).

L'antitoxine serait simplement l'anticorps coagulant des toxines. L'existence de toxinolysines a été mise en évidence par M. NICOLLE au moyen de la réaction de BORDET-GENGOU.

Cette théorie met donc en avant le parallélisme existant entre la destruction des toxines et des microbes dans l'organisme. Elle permet de saisir de plus haut le phénomène général de la défense de l'organisme qu'il s'agisse de microbes ou de toxines le mode d'action est le même. La défense s'opère de la même façon et met sur le même plan les éléments envahisseurs quels qu'ils soient.

§ 5. Applications pratiques.

La présence d'anticorps spécifiques dans le sérum d'animaux ayant subi l'action d'antigènes, est de la plus haute utilité du point de vue diagnostic, préventif et curatif des maladies infectieuses. Les méthodes d'agglutination, précipitation, déviation du complément (fixation de l'alexine) sont intéressantes pour déceler l'infection chez les individus — la présence d'anticorps spécifiques dans un organisme fournira la preuve qu'il a subi l'action de l'antigène correspondant.

On sait d'autre part, que les sérums contenant en grand nombre des anticorps sont susceptibles de prévenir ou de guérir de l'infection les sujets neufs ou atteints quand ils leur sont injectés. C'est la sérothérapie préventive ou curative antitoxique ou antimicrobienne. Nous y reviendrons tout à l'heure.

Enfin les anticorps nous fournissent un moyen de modifier l'antigène introduit dans l'organisme en vue de la vaccination. Ajoutés au sérum contenant des anticorps spécifiques les antigènes subissent l'action de ceux-ci et l'organisme se défend d'autant mieux contre eux.

CHAPITRE III

DEFENSES DE L'ORGANISME ET IMMUNITÉ

§ 1. Définition de l'immunité.

METCHNIKOFF définit l'immunité contre les maladies infectieuses: « Comme l'ensemble des phénomènes grâce auquel un organisme peut résister à l'attaque des microbes qui produisent ces maladies. »

On distingue l'*immunité innée* qui se confond avec l'*état réfractaire* de certains individus insensibles à certaines infections; elle s'oppose à la sensibilité naturelle.

L'immunité naturelle peut être *acquise* à la suite d'une faible atteinte de l'organisme par l'infection. En ce cas elle est *active* avec participation de l'organisme.

L'immunité est acquise artificiellement par la méthode des vaccinations. L'individu contracte volontairement une affection bénigne en vue d'échapper à une infection plus grave. Là encore, elle est active.

Elle est acquise artificiellement et *passive* par suite d'une injection de sérum d'animaux déjà immunisés contre certaines infections et contenant en abondance des anticorps spécifiques. Le sérum introduit d'emblée l'immunité sans aucun apport de l'organisme traité.

A quoi est liée l'immunité ? Aux défenses de l'organisme. Ce sont elles qui en conditionnent l'existence.

Dans l'état réfractaire, l'immunité est innée. Les défenses naturelles de l'individu suffisent à elles seules à l'établir.

Chez les individus sensibles ces défenses sont par elles-mêmes

insuffisantes, en ce cas elles augmentent leur pouvoir d'elles-mêmes pour combattre l'infection.

Chez l'individu immunisé passivement, ces moyens de défenses ont été exacerbées et réussissent à protéger l'individu. ce qu'elles n'auraient point fait à l'état normal.

Chez l'individu immunisé passivement, ces moyens de défense lui sont apportés directement, fournis par un autre organisme.

Mais certains individus immunisés, loin d'être protégés contre l'infection y sont au contraire plus sensibles que des individus neufs. C'est l'hypersensibilité acquise qui est opposée à l'immunité acquise, et M. NICOLLE a pu écrire : « L'immunité (imm. acquise des auteurs — opposée à la résistance, ou imm. naturelle) représente une propriété de l'organisme, préalablement traité par un antigène, en vertu de laquelle il détruit cet antigène à moins de frais que l'organisme normal — ou, même, arrive à le détruire, quand ce dernier demeurerait totalement impuissant. Dans l'immunité type, la destruction s'opère « silencieusement », c'est-à-dire sans aucune réaction appréciable.

L'hypersensibilité (hyp. acquise des auteurs — opposée à la sensibilité naturelle) représente une propriété de l'organisme, préalablement traité par un antigène, en vertu de laquelle il détruit cet antigène à plus de frais que l'organisme normal — ou même, succombe au cours de la destruction quand ce dernier finirait par résister. Dans l'hypersensibilité type, la destruction s'opère très « bruyamment », au point de revêtir quelquefois le caractère d'un phénomène « explosif ».

Cette hypersensibilité est due, selon M. NICOLLE à la présence dans le sérum d'un grand nombre de lysines qui mettent en liberté plus rapidement les produits toxiques de désintégration des « substances fondamentales » coagulées dans la combinaison antigène anticorps.

§ 2. Rôle respectif des moyens de défense dans l'immunité.

Un individu, nous le savons, se défend contre l'infection en mettant en jeu les moyens de défense que possède son organisme. Nous avons vu que ces moyens dépendaient de deux grands facteurs : les leucocytes et les humeurs. Il est bon de voir quelle part revient à l'un et à l'autre dans l'établissement de l'immunité.

a) THÉORIES HUMORALE ET LEUCOCYTAIRE.

Au début de la science de l'immunologie on a tenté d'expliquer l'immunité par l'un de ces deux facteurs à l'exclusion de l'autre, et deux grandes théories furent en présence : la théorie leucocytaire et la théorie humorale.

Le créateur de la théorie leucocytaire fut l'illustre Elie METCHNIKOFF qui, nous l'avons déjà dit, considère le premier la phagocytose leucocytaire comme un processus de défense contre l'infection. Quand la digestion par les leucocytes de substances étrangères à l'organisme s'opère sur des parasites, ces cellules organisent la défense. C'est sur la *Daphnia magna* envahie par un champignon microscopique (*Monospora bicuspidata*) qu'il entrevit pour la première fois le rôle joué par le phagocyte dans l'immunité et qu'il étendit à la défense contre l'infection le phénomène de digestion intraleucocytaire.

Dès qu'il y a infection il y a *inflammation* c'est-à-dire afflux de leucocytes au niveau de la pénétration du parasite et on a pu dire : « l'inflammation est essentiellement la phagocytose et la phagocytose se ramène à une digestion intracellulaire » (BURNET). De là il en vint naturellement à concevoir l'immunité comme un phénomène de digestion par les leucocytes.

Un peu plus tard BUCHNER édifiait sa théorie humorale de l'immunité. Selon lui, les humeurs seules conditionnent l'im-

munité sans intervention des leucocytes de par l'action pure et simple de la seule alexine.

Cette conception était diamétralement opposée à la théorie leucocytaire. Il n'est pas utile de développer tout au long la longue série d'expériences entreprises par les partisans de l'une ou de l'autre théorie.

Des faits expérimentaux semblèrent venir prouver à l'appui de la thèse de METCHNIKOFF que le pouvoir bactéricide des humeurs leur était conféré par les leucocytes déversant dans le sérum sanguin l'alexine de BUCHNER qui représente pour METCHNIKOFF le ferment digestif, la cytase du leucocyte. Selon lui la destruction des microbes dans l'organisme reste due en dernière analyse à l'action des leucocytes. Ceux-ci demeurent l'élément fondamental de l'immunité. BUCHNER se rallia d'abord à cette hypothèse. Mais, tandis que pour METCHNIKOFF l'alexine n'était déversée dans le liquide qu'à la faveur d'une destruction des leucocytes « in vitro », pour BUCHNER elle était sécrétée normalement par ceux-ci. La question se résume donc ainsi: l'alexine existe-t-elle ou non dans le sang circulant ? Pour METCHNIKOFF l'alexine sécrétée par les phagocytes n'est jamais excrétée, c'est-à-dire déversée dans le sérum ou les humeurs tant que le phagocyte reste sain; elle ne s'en échappe que s'il est lésé: l'action de l'alexine ne s'exerce en dehors des phagocytes que s'il y a phagolyse (c'est-à-dire, en somme, demi-destruction du phagocyte).

Mais, au moment où les partisans de la propriété bactéricide des humeurs étaient prêts à l'abandonner, PFEIFFER vint soudain fournir à ses partisans des arguments de grande valeur. Nous avons expliqué plus haut son expérience et nous avons vu que la transformation granuleuse des vibrions cholériques était due à l'action de deux substances. La théorie humorale reprenait momentanément le dessus. Peu de temps après, METCHNIKOFF prouvait que la destruction définitive des vibrions s'opérait à l'intérieur des leucocytes. Auparavant il y a phagolyse des globules blancs correspondant à celle qui s'opère « in

vitro », excrétion des ferments leucocytaires et digestion extracellulaire précédant la destruction intraleucocytaire.

Mais la découverte de la sensibilisatrice, la découverte des antitoxines dans le sérum d'animaux préparé, et bien avant, l'expérience de RICHET et HERICOURT sur les sérums préventifs contre le staphylocoque pyogène venaient démontrer le rôle important des humeurs dans l'immunité.

Aussi, tout en laissant aux leucocytes un rôle principal METCHNIKOFF élargissait sa théorie cellulaire : « Dans le cas d'immunité naturelle, concluait-il, ce sont les cytases qui débarrassent l'organisme des microbes sans qu'elles soient favorisées d'une façon tant soit peu notable par d'autres ferments solubles. Les conditions sont tout autres dans un très grand nombre de cas d'immunité acquise ». A ce moment, en effet apparaissent d'autres substances (les fixateurs) qui non bactéricides par elles-mêmes imprègnent, selon lui, les bactéries et les sensibilisent à l'action des microcytases. Pour lui, en somme toute action antimicrobienne se passant à l'extérieur des leucocytes est due à ces leucocytes mêmes et prépare à l'acte digestif de ceux-ci qui reste toujours le fait prépondérant de la destruction microbienne, de l'immunité.

« L'acte final de la réaction des phagocytes est constitué par les processus physiques et physico-chimiques de la digestion des microbes, à l'aide des cytases, favorisées par les fixateurs : dans la défense contre les poisons, les phagocytes doivent aussi exercer une influence chimique. Mais avant que ces phénomènes se mettent en jeu, les phagocytes manifestent des actes purement biologiques, tels que la perception des sensations chimiotactiques et autres mouvements dirigés vers les endroits menacés, l'englobement des microbes et l'absorption des toxines, et enfin la sécrétion des substances qui doivent être utilisées dans la digestion intracellulaire. » (METCHNIKOFF, L'immunité, p. 590.)

b) THÉORIE ÉCLECTIQUE.

La théorie « élargie » de METCHNIKOFF est déjà une théorie éclectique. Elle donne leur place aux phénomènes humoraux. Rien n'est plus facile en soit que de concilier les deux hypothèses ; l'immunité se ramène à un phénomène de digestion ; digestion extracellulaire précédant une digestion intracellulaire. Les éléments en jeu dans la phase extracellulaire sont : l'alexine (que selon METCHNIKOFF on peut comparer à la zymase adhérent intimement au protoplasma de la levure de bière, et ne s'en séparant que par destruction de la cellule), et les fixateurs (comparables à la sucrase qui sort aisément de la levure). Continuons notre analogie avec les processus digestifs : le fixateur représente l'entérokinase qui prépare le microbe à l'action de l'alexine qui, en l'occurrence, représente le trypsine.

Considérant le fait à un point de vue plus général, reprenons la théorie de M. NICOLLE et CESARI sur le mode d'action des anticorps, nous verrons que les deux actes successifs : coagulation et décoagulation des éléments étrangers correspondent bien à une digestion. En effet, on tend à admettre actuellement que tout acte digestif exige l'intervention successive de deux phénomènes : coagulant et décoagulant. C'est ce qui a lieu dans l'immunité à l'aide des coagulines et des lysines.

M. NICOLLE semble d'ailleurs se rencontrer parfaitement avec METCHNIKOFF quand il écrit : « La transformation commence en dehors des cellules mais y demeure peu importante, sauf quand les anticorps toujours présents, suivant nous, dans les humeurs ne fut-ce qu'à l'état de trace, atteignent un haut degré de concentration et trouvent devant eux des antigènes très sensibles ».

Nous aurons l'occasion dans le chapitre suivant de voir que humeurs et leucocytes ont chacun leur part (plus ou moins importante, selon les cas) dans l'établissement de l'immunité.

Citons en terminant ce passage emprunté à BESREDKA et qui situe bien le problème : « A juger par les recherches que nous

venons de passer en revue, les auteurs se sont beaucoup occupés du pouvoir bactéricide des leucocytes et pas assez de leur pouvoir digestif, qui est cependant leur caractère essentiel. Tant que l'on croyait que les leucocytes ont pour mission d'englober et surtout de tuer des microbes, l'idée du pouvoir bactéricide devait, en effet, primer toutes les questions de l'immunité. Maintenant, que nous savons que des cellules ou des produits toxiques de toute sorte, rencontrent de la part de leucocytes la même activité dévorante, le pouvoir bactéricide ne peut être envisagé que comme une des phases du processus phagocytaire, telle l'insalivation précédant, chez les animaux supérieurs, la digestion gastro-intestinale. Aussi serait-il à notre avis, indiqué de substituer, dans les recherches sur l'immunité, à la notion du pouvoir bactéricide, celle du pouvoir digestif. Cette dernière aurait l'avantage d'étendre le champ d'études, de faire porter les recherches dans le domaine des ferments digestifs et de nous rapprocher davantage des phénomènes biologiques, tels qu'ils prennent place dans la nature ».

Selon les auteurs que nous venons de citer, il faut donc attribuer, sans aucun doute, aux leucocytes, l'origine de l'alexine et des anticorps. Laissons de côté l'étude de l'alexine que nous reprendrons plus loin et voyons l'origine des anticorps.

§ 3. Origine des anticorps.

En réalité on l'ignore, ou plus exactement, ils sont de sources fort diverses. SALIMBENI a montré le rôle des phagocytes dans leur élaboration; PFEIFFER et MARX (1898), CARREL et INGEBRITSEN (1912) mettent leur apparition sous la dépendance des organes hémopoïétiques (rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques). Il est moins puvé que le système réticulo-endothélial soit pour quelque chose dans la genèse des anticorps. Les expériences récentes de METALNIKOV et CHORINE (1928) semblent indiquer que le système nerveux interviendrait dans la production

des anticorps par l'intermédiaire des réflexes conditionnels.

En général on admet qu'ils représentent des principes nouveaux, d'autres auteurs, au contraire, croient qu'ils dérivent des anticorps normaux préexistant dans le sérum des animaux. Ces anticorps normaux ne seraient pas originellement spécifiques, mais le deviendraient lors de l'infection. Nous ne savons en réalité, si l'immunité crée ou perfectionne.

Quoi qu'il en soit, on sait que les anticorps se décèlent dans le sérum sanguin et la lymphe circulante et que leur développement est lié aux trois facteurs suivants : nature et quantité des antigènes inoculés, animaux traités et mode de traitement. « Les antigènes cellulaires (cellules animales ou microbiennes) qui sont les plus complexes, provoquent à la fois la formation d'agglutinines et de lysines; les antigènes humoraux donnent surtout naissance à des précipitines; les toxines aux antitoxines neutralisantes et flocculantes » (M. NICOLLE) et, remarque l'auteur : « D'une façon générale l'introduction dans l'économie soit d'antigènes très coagulés, soit d'antigènes très abondants, favorise la formation de coagulines, et, par contre, l'introduction soit d'antigènes très décoagulés, soit d'antigènes peu abondants, détermine des effets opposés.

§ 4. Sérums immunisants.

Nous avons jusqu'ici volontairement tu le mot sérum immunisant; nous nous sommes contenté de parler de sérums d'animaux infectés, sérums riches en anticorps, sérums traités par un antigène, etc... Nous ne pouvions faire autrement pour la logique de notre exposé. Maintenant que nous avons défini l'immunité nous pouvons définir les sérums immunisants.

Un animal infecté possède dans son sérum des anticorps, un animal vacciné aussi. Cet animal vacciné à l'aide d'un antigène donné ne peut plus prendre l'infection grave correspondante, mais il est susceptible, au contraire, de pouvoir suppor-

ter des doses très fortes d'antigènes. Parallèlement à l'inoculation répétée d'antigènes l'organisme répondra par la formation de nouveaux anticorps, il sera possible ainsi d'augmenter le taux des anticorps dans le sérum d'un sujet vacciné. L'animal est non plus immunisé, mais hyperimmunisé contre cet antigène, c'est-à-dire contre la maladie qu'il provoque. Son sérum est dès lors susceptible de prévenir ou guérir un autre individu : ce sérum est dit un sérum immunisant.

CHAPITRE IV

INSUFFISANCE DES PHENOMENES HUMORAUX DANS L'ETABLISSEMENT DE L'IMMUNITE

*Pouvoir bactéricide des humeurs et des sérums
immunisants, son rapport avec l'immunité contre
les microbes.*

§ 1. Humeurs et état réfractaire.

Rôle prépondérant des leucocytes dans l'immunité naturelle innée.

A) IMMUNITÉ NATURELLE INNÉE CONTRE LES TOXINES.

Nous avons vu plus haut que les leucocytes, insensibles à leur action, retenaient les toxines et les empêchaient ainsi de se fixer sur les cellules nobles sensibles. Il est fort probable qu'ils les transforment et les détruisent, et vraisemblablement ce rôle est dévolu aux anticorps contenus dans les phagocytes.

Le pouvoir antitoxique des humeurs normales est insuffisant pour expliquer la neutralisation du poison dans l'organisme. Nous avons vu plus haut également que certains sérums normaux possédaient un certain pouvoir neutralisant, mais dans nombre de cas il n'y a aucun rapport entre l'état réfractaire et la neutralisation de la toxine par les humeurs.

Quelques exemples suffiront à nous convaincre: le scorpion, la mygale, la grenouille, la poule, insensibles au poison tétanique ne possèdent pas le pouvoir antitoxique des humeurs. Le sérum de rat, animal réfractaire au poison diphtérique, ne

le neutralise pas. Les globules des batraciens résistent au sérum de l'anguille, mais leur sérum est inactif. Le sang frais d'écrevisse est capable d'empêcher l'intoxication mortelle des souris par le venin de scorpion : cependant l'écrevisse succombe à une dose de venin de scorpion trois ou quatre fois plus petite que la dose nécessaire pour tuer une souris; et le sang d'une écrevisse ne préserve même pas une autre écrevisse. A moins d'admettre que ce pouvoir neutralisant n'existe strictement qu' « *in vivo* », on est obligé de conclure que la fonction de défense est dévolue à des cellules fixatrices et en particulier aux leucocytes (la preuve en est faite pour les phagocytes de la poule et le poison tétanique).

Donc voici un premier point bien acquis : les humeurs sont insuffisantes à elles seules pour expliquer l'état réfractaire contre les toxines.

B) IMMUNITÉ NATURELLE INNÉE CONTRE LES MICROBES.

Dans le cas des microbes aussi, les humeurs de certains animaux ont des propriétés bactéricides. Nous y avons déjà maintes fois insisté. Nous ne discutons plus ici l'origine de ces propriétés, qu'elles soient dues à l'alexine, avec l'aide de la sensibilisatrice, à des substances bactéricides autonomes, à des anticorps normaux, elles existent « *in vitro* ».

Il n'est pas moins vrai que les animaux dont les humeurs se montrent bactéricides (si peu que ce soit) ne sont pas réfractaires à l'infection. D'autre part, fait beaucoup plus net, les humeurs d'animaux sensibles à certains microbes sont « *in vitro* » bactéricides pour ces mêmes microbes. Prenons quelques exemples classiques. La grenouille résiste à la bactériémie charbonneuse par phagocytose alors que dans les humeurs extraites de son corps le même bacille se développe très bien. La bactériémie charbonneuse pousse très bien dans le corps de la poule alors que la poule résiste très bien aux bacilles qu'on lui inocule. Si elle devient sensible quand on la refroidit (célè-

bre expérience de PASTEUR) c'est que le refroidissement engourdit la phagocytose.

Les larves d'*Oryctes Nasicornis* sont réfractaires au charbon et on observe très bien l'englobement phagocytaire des bacilles charbonneux inoculés : or, le liquide sanguin de ces larves est un milieu de culture aussi favorable pour la bactériodie charbonneuse à laquelle elles sont réfractaires que pour le vibrion cholérique qui leur donne une infection mortelle. Le sérum de rat est bactéricide « in vitro » pour la bactériodie charbonneuse et le rat est un animal sensible à l'infection charbonneuse. Le chien, au contraire, est réfractaire au charbon, ses humeurs permettent « in vitro » un excellent développement de la bactériodie charbonneuse et sa résistance au charbon comme celle du cobaye au spirille de la fièvre récurrente, du cobaye au vibrion cholérique inoculé à dose convenable dans le péritoine est due à la phagocytose. Les humeurs du lapin, animal sensible au charbon, permettent également le développement de la bactériodie. On ne connaît qu'un seul sérum doué de propriétés bactéricides et curatives nettes, c'est, nous l'avons dit, le sérum humain vis-à-vis du nagana.

Donc, deuxième fait acquis, dans l'état réfractaire contre les microbes les humeurs étudiées « in vitro » sont par elles-mêmes incapables d'expliquer l'immunité. Mais, là encore, il nous faut tenir compte que toutes les conditions sont différentes « in vivo » et il est bon cependant de considérer avec quelque intérêt le rôle des *fixateurs normaux* du sérum. Nous ne saurions donner un meilleur aperçu de la question qu'en transcrivant l'observation que MALVOZ rédigeait en 1902 : « Il est impossible de ne pas être frappé de ce fait qu'il existe une relation entre l'existence ou l'absence de fixateurs pour le bacille du charbon dans les divers sérums que nous avons étudiés et la sensibilité des animaux correspondants à l'infection charbonneuse.

« Le chien adulte est considéré comme l'animal le plus réfractaire au charbon : or son sérum paraît contenir des fixateurs spécifiques en abondance. Le chien nouveau-né est beaucoup

plus sensible au charbon que l'adulte, son sérum est dépourvu de sensibilisatrices spécifiques.

« Le cobaye, le bœuf, animaux sensibles, ont un sang dépourvu de ces sensibilisatrices. Le lapin qui présente parfois une certaine résistance au charbon virulent et en tous cas ne succombe pas au premier vaccin, manifeste dans certains cas des propriétés sensibilisatrices du sérum vis-à-vis de la bactériémie.

« Reste le cas du rat : bien que son sang « in vitro » soit très bactéricide pour le charbon, il est admis aujourd'hui que cet animal n'est nullement réfractaire au charbon; que bien au contraire si au moment de l'injection de bacilles on sait éviter l'action bactéricide du sang extravasé, le long de la piqûre le rat devient très sensible à l'infection. Or son sérum ne paraît pas renfermer de sensibilisatrices spécifiques pour le microbe du charbon.

« C'est à se demander si le pouvoir bactéricide « in vitro » des sérums normaux vis-à-vis du charbon n'est pas une propriété accidentelle n'ayant rien à faire avec la défense de l'organisme vivant.

« En effet le sérum de chien n'est pas bactéricide « in vitro » pour le charbon et cet animal est beaucoup plus réfractaire que le rat.

« Et cette absence de pouvoir bactéricide dans le sérum de chien n'a pas laissé d'embarrasser beaucoup ceux qui ont fait de ce phénomène la base de leur explication de l'état réfractaire. Mais la présence des fixateurs spécifiques vient jeter une nouvelle lumière sur les causes de l'immunité naturelle du chien vis-à-vis du charbon. Ces fixateurs ne suffisent pas même avec l'aide de l'alexine normale de chien pour tuer les bacilles du charbon en dehors du corps dans le sang extravasé.

« Mais dans l'organisme vivant où les conditions sont toutes différentes ces fixateurs doivent favoriser énergiquement l'action des alexines contenues dans les phagocytes et qui sont autrement puissantes que celles qui s'échappent des globules blancs pendant la coagulation du sang « in vitro ».

En somme, dans l'immunité naturelle, les leucocytes, selon l'expression de BORDET, occupent le devant de la scène. Le rôle des humeurs reste effacé, mais il existe cependant et à ce sujet on peut dire avec METCHNIKOFF : « Si, dans l'immunité naturelle on ne met guère en évidence la présence de fixateurs c'est qu'il en existe peu et qu'ils restent dans les phagocytes dans l'immunité acquise ils surabondent et passent non seulement dans le plasma et le sérum mais dans les exsudats et les liquides d'œdème. Il peut y avoir des cas d'immunité acquise où l'organisme reste pauvre en fixateurs ou n'en trouve pas alors dans les humeurs, et il faut admettre que leur action s'accomplit à l'intérieur des phagocytes. »

Notons encore cette citation de M. NICOLLE qui nous sera une utile transition avec le paragraphe suivant : « Nous sommes conduits par analogie à considérer les phénomènes de résistance et de sensibilité normales comme la réduction des phénomènes d'hyperrésistance et d'hypersensibilité (artificielles); les premiers se trouveraient donc sous la dépendance étroite (bien que non exclusive) de coagulines et lysines normales. »

Ajoutons : contenues normalement dans les leucocytes et nous aurons l'opinion de METCHNIKOFF.

Rappelons encore, ce qui est excessivement important, qu'il n'est pas possible de comparer les phénomènes observés « in vitro » avec ceux qui se passent « in vivo ». Nous pouvons seulement affirmer dans l'état actuel de nos connaissances que tels qu'ils se passent « in vitro » les phénomènes humoraux de défense ne suffisent pas à eux seuls pour expliquer l'immunité naturelle innée. Les phénomènes leucocytaires, au contraire, semblent mieux satisfaire ; mais il faut être éclectique et reconnaître un certain rôle (si insignifiant soit-il) aux propriétés humorales, même en admettant qu'elles aient une origine leucocytaire.

§ 2. Humeurs et immunité acquise.

Nécessité de la présence des leucocytes dans l'immunité acquise contre les microbes.

A) IMMUNITÉ ACQUISE CONTRE LES TOXINES.

S'il est un fait que, contrairement à ceux envisagés précédemment, l'on ne peut nier, c'est l'action des humeurs dans l'immunité contre les toxines.

Un individu sensible à l'infection, vacciné contre elle, fournit des anticorps. Ces anticorps représentent une exacerbation des défenses de l'organisme qui s'augmentent par elles-mêmes. Peu importe l'origine de ces anticorps, admettons, comme nous l'avons vu faire précédemment par les auteurs cités ci-dessus, qu'ils proviennent des leucocytes; l'important est de savoir que, dans la défense contre les toxines, ils en représentent les véritables antidotes. Leur action est immédiate, contrôlable « in vitro » comme « in vivo ». Prenons le sérum d'un animal hyperimmunisé contre une toxine, ce sérum contient des antitoxines. « In vitro », cette antitoxine neutralise le poison qui devient inactif et cette neutralisation se manifeste extérieurement par une floculation témoignant de l'union de l'un et l'autre. C'est le premier temps de la destruction de la toxine, la première phase du processus digestif, la formation du complexe antigène-anticorps : l'action coagulante. Les antitoxines sont les coagulines des toxines, elles les fixent, et par là même empêchent leur généralisation et préparent le phénomène de décoagulation qui s'opérera en deuxième lieu à l'aide de lysines activées par l'alexine. Les antitoxines, comme les agglutinines des microbes, n'ont pas besoin de l'action complémentaire de l'alexine pour exercer leur action. Au contraire, les lysines (qui sont en somme les sensibilisatrices) n'agissent qu'à l'aide de cette alexine, et, « in vitro », on ne peut mettre facilement en évidence cette décoagulation secondaire, cette lyse,

par la mise en liberté de substances toxiques, car ces substances sont libérées en quantité infime. On peut simplement montrer que l'union toxine-antitoxine fixe l'alexine dans la réaction de BORDET-GENGOU.

On sait que dans le cas d'un microbe : le vibrion cholérique, cette lyse, après fixation de l'alexine, s'observe au microscope.

« In vivo » on sait que les effets des antitoxines sont quasi immédiats, on ne peut voir la floculation, mais on peut parfois constater la mise en liberté d'une substance toxique après lyse trop rapide, par les phénomènes d'hypersensibilité, d'anaphylaxie.

Ici donc, nul doute que les antitoxines des sérums n'aient une action neutralisante et destructrice considérable sur les toxines microbiennes (processus exactement comparable « in vivo » et « in vitro »), indépendamment du rôle des leucocytes. Le cas des microbes va être beaucoup plus long à envisager.

B) IMMUNITÉ ACQUISE CONTRE LES MICROBES.

Si le processus d'anéantissement du poison par l'hypothèse des coagulines et des lysines a pu être mis en avant, c'est par analogie avec ce qui se passe dans le phénomène de PFEIFFER pour le vibrion cholérique. Mais si tout sérum antitoxique possède, tant « in vivo » qu'« in vitro » une faculté nettement antidotique, il est loin d'en être de même pour les sérums antimicrobiens. Il n'est pas possible comme avec les sérums antitoxiques d'annihiler la virulence et la vitalité d'un microbe d'une façon aussi immédiate et aussi radicale qu'une antitoxine suspend l'action d'une toxine.

Dans le cas d'une toxine, la coagulation suffit pour la fixer et empêcher son action, la floculation représente donc un effet utile immédiat de la réaction antigène-anticorps. La lyse n'est que secondaire. Dans le cas des microbes, au contraire, l'effet utile n'est représenté que par la lyse, la destruction définitive de l'antigène.

Or, nous allons voir dans les paragraphes suivants, que : agglutination, précipitation, et ce qu'on appelle la bactériolyse sont des phénomènes n'amenant pas toujours « in vitro » la mort du microbe. « In vivo » on sait, de même, que le sérum antimicrobien ne possède pas de propriétés curatives aussi nettes que les sérums antitoxiques. Ici, le rôle des humeurs est incapable, bien souvent, d'expliquer par lui seul l'immunité.

1) *Anticorps et immunité.*

A part de rares exceptions (fièvre typhoïde), il est de notion fort commune que la présence d'anticorps dans le sérum d'un individu infecté n'indique pas fatalement l'établissement de l'immunité. Certains malades possédant un sérum riche en anticorps succombe à l'infection.

« In vitro » les réactions d'agglutination et de précipitation mesurent bien plus souvent l'infection que l'immunité.

Chez un individu vacciné (par conséquent ayant été infecté) et immunisé, disons même hyperimmunisé, agglutinines et précipitines sont alors les témoins de l'immunité. Mesurent-elles la puissance d'immunisation de l'individu? la valeur curative du sérum, au sens précis du mot? En rien.

D'abord nous l'avons vu, agglutination et précipitation ne s'observent que rarement « in vivo ». L'union antigène-anticorps ne forme pas de précipité visible, les protéïques ambiants empêchant leurs particules de s'agglomérer. Cependant, avons-nous déjà dit, l'interaction se produit, chaque injection d'antigènes nouveaux chez un animal immunisé baissant le taux agglutinant du sérum. Quoi qu'il en soit, l'agglutination et la précipitation ne représentent pas en eux-mêmes des « effets utiles » dans la lutte contre les microbes. « In vitro » leur vitalité n'est pas atteinte par l'agglutination et il existe des sérums préventifs ne manifestant pas cette propriété « in vitro ». (Nous avons vu plus haut que la nature de l'anticorps dépendait en grande partie de la nature de l'antigène.) Encore une fois. ce phénomène ne représente que la première phase de la destruc-

tion du microbe, le stade coagulant, et ce qui importe dans la lutte contre les microbes, c'est leur destruction totale, par conséquent la lyse, la seconde phase de l'acte « digestif ». Ce n'est plus comme pour les toxines où le stade coagulant suffit à neutraliser le poison.

Toutefois, ce premier stade (coagulation) est nécessaire pour l'accomplissement du second, aussi, chez un individu hyper-immunisé le taux des agglutinines ou précipitines contenues dans son sérum donnera des indications utiles sur la valeur de ces sérums, mais non sur son pouvoir bactériolytique.

C'est ce que font bien ressortir M. NICOLLE et CESARI quand ils écrivent à propos de la précipitation mutuelle des sérums anticellulaires et des extraits cellulaires (ou microbiens) : « Quant au sérum des animaux immunisés avec les cellules les plus diverses (microbes notamment), il renferme toujours, à un moment donné, la précipitine homologue. L'activité de celle-ci mesure exactement la « force » du sérum. On en conclura sans doute qu'elle peut mesurer, ipso facto, le pouvoir bactériolytique (le pouvoir curatif, médicalement parlant). Pas le moins du monde et voici pourquoi :

« Nous avons établi qu'au cours de l'immunisation les anticorps croissent de façon continue et que leur développement se traduit par un effet coagulant de plus en plus marqué : les sérums apparaîtront donc de plus en plus agglutinants ou précipitants « in vitro » et antitoxiques « in vivo ». Mais la puissance bactériolytique (ou faculté de permettre l'action des compléments) offre, avons-nous montré, un maximum, passé lequel elle demeure pratiquement stationnaire, puis décline. Ajoutons que ce pouvoir bactériolytique « devance » le pouvoir précipitant, c'est-à-dire qu'actuellement les méthodes susceptibles de déceler le second restent moins sensibles que celles qui nous font connaître le premier. Il en résulte qu'au début de l'immunisation l'absence de pouvoir précipitant ne permet pas de distinguer les bons et les mauvais sérums et que, plus tard, un sérum qui précipite peut être encore excellent, comme il

peut commencer à fléchir. Dans l'état présent de la question il convient donc de se méfier des sérums qui précipitent très énergiquement, mais cette méfiance légitime ne saurait remplacer le titrage « *in vivo* ».

Il nous reste à voir maintenant si la fixation de l'alexine sur le complexe antigène-anticorps représente toujours un « effet utile » contre les microbes et un processus d'immunité. Or, nous savons qu'elle ne doit être envisagée comme telle que lorsqu'elle a pour conséquence la lyse. Dans ces conditions il en résulte la disparition de la vitalité microbienne mais ceci n'est vrai que d'un petit nombre d'espèces parmi lesquelles il faut citer avant tout le vibron cholérique. L'effet utile est donc ici l'exception. En règle générale la fixation du complément comme l'agglutination et la précipitation mesure bien plus souvent l'infection que l'immunité. C'est ce qu'il nous faut étudier maintenant.

2) Pouvoir bactériolytique « *in vitro* » des sérums immunisants et immunité.

Le phénomène de la « lyse » à la suite de la fixation d'alexine sur le complexe antigène-anticorps ne s'observe bien à la réalité que pour le vibron cholérique et quelques rares microbes (on observe au microscope un changement de forme d'intensité variée) et pour les globules rouges (mise en liberté d'hémoglobine).

BORDET et GENGOU concluaient déjà en ce sens dans leur mémoire en 1901 : « 1. — La production des sensibilisatrices spécifiques par les organismes vaccinés est un fait général. Les sensibilisatrices actives vis-à-vis des microbes les plus divers présentent ce caractère commun de faire absorber l'alexine par les éléments qu'elles impressionnent. 2. — La gravité du dommage causé aux microbes par l'absorption de l'alexine varie avec l'espèce microbienne considérée. »

Ces microbes subissant une lyse visible au microscope sont assez peu nombreux et l'on peut citer en dehors du vibron cho-

lérique, les germes voisins (vibron de METCHNIKOFF, de FINKLER-PRIOR, de DENEKE, les bacilles typhiques (PFEIFFER et KOLLE), le bacille pyocyanique (WASSERMANN) et certains paratyphiques. Le spirille de la fièvre récurrente, celui de la septicémie de l'oie, le bacille pesteux sont doués également de l'aptitude à la bactériolyse (GABRITCEWSKI, METCHNIKOFF, MARKL). Signalons surtout que le méningocoque se bactériolyse aussi très facilement. Mais il faut remarquer qu'il ne s'agit pas à proprement parler de bactériolyse « *in vitro* » mais seulement une observation directe de ce qui se passe « *in vivo* » (dans le péritoine d'un cobaye, par exemple). De nombreuses espèces microbiennes (streptocoque, staphylocoque, bacille diphtérique, etc.) ne sont pas accessibles à l'influence bactériolytique du sérum.

En somme, l'observation directe du phénomène de la lyse est rare, et l'on conçoit qu'il est fort difficile de juger de la valeur d'un sérum d'après son pouvoir bactériolytique « *in vitro* » puisqu'il ne se manifeste que très rarement. La réaction de BORDET-GENCOU permet dans de nombreux cas de constater dans la fixation du complément que tous les éléments (antigène, sensibilisatrice, alexine) nécessaires pour provoquer une bactériolyse sont en présence mais cette lyse ne se manifeste pas à nos sens. D'autre part, dans les cas où les microbes subissent une bactériolyse, celle-ci est toujours très faible et ne s'exerce que sur une petite quantité d'antigènes et il faut recourir à des méthodes spéciales et souvent indirectes pour apprécier la réalité du phénomène lytique (recherche de l'action bactéricide des sérums dans les boîtes de PÉTRI (technique de JOUAN et STAUBJ. M. NICOLLE, FRASEY, DEBAINS et NICOLAS ont pu ainsi doser les propriétés bactéricides des sérums qu'ils ont préparés : sérums antityphiques et antiparatyphiques, sérums antiméningococciques, sérum antigonococcique, sérums anti-Shiga, anti-Flexner, sérum antimélitensis, sérum anticholérique, et enfin la série des sérums antipneumococciques (TRUCHE, FRASEY et NICOLAS). On remarquera que les microbes (sauf le pneumocoque) contre qui sont dirigés ces sérums, repré-

sentent dans l'ensemble des germes bien lysogènes et que les sérums antiméningococcique et antigonococcique, très bactéricides « in vitro » sont très efficaces.

Mais comment agissent dans l'organisme les sérums immunisants efficaces et peu bactéricides « in vitro » ? Leur action est-elle liée « in vivo » à la bactériolyse ?

Quelquefois, et, dit M. NICOLLE : « La cytolyse « in vivo » s'observe parfois plus ou moins directement : phénomène de PFEIFFER bien connu; hémoglobinurie, chez les animaux « immunisés » contre les globules rouges. Ailleurs, on la reconnaît à ses effets : immunité et hypersensibilité, actives ou passives. La cytolyse détermine toujours la libération de substances toxiques. Lorsque celles-ci sont engendrées en proportion négligeable dans l'unité de temps, c'est l'immunité, processus « muet »; quand elles se produisent en quantité notable, c'est l'hypersensibilité, processus « bruyant », souvent suivi de mort. »

Nous pouvons donc déjà conclure que le pouvoir bactériolytique « in vitro » des immunosérums ne saurait mesurer leur pouvoir immunisant. Il y a, en effet, une disproportion nette entre l'action des sérums dans l'organisme et la faiblesse de leur pouvoir lytique « in vitro ». Mais nous avons supposé jusqu'ici que dans l'organisme le pouvoir curatif d'un sérum était lié à son pouvoir lytique (« in vivo »). En est-il toujours ainsi ? Autrement dit la condition de disparition d'un microbe sous l'influence d'un immunosérum est-elle toujours nécessairement liée à une lyse extracellulaire sous l'influence de cet immunosérum ? Nous allons voir que les conditions sont parfois toutes différentes et que pour donner une explication de la disparition du microbe il faut faire intervenir en plus de l'influence du sérum, la phagocytose.

3) Pouvoir bactériolytique « in vivo » des sérums immunisants et immunité.

Nous l'avons vu pour qu'il y ait guérison ou immunité il

faut qu'il y ait destruction des microbes, « l'effet utile » de l'immunsérum ne pourra être représenté par autre chose que par la lyse. On confond donc (à tort, nous le verrons plus loin) pouvoir bactériolytique et pouvoir bactéricide d'un immunsérum. On pourrait supposer, ce qui paraît logique, que les manifestations thérapeutiques d'un immunsérum « in vivo » sont dues à la destruction du microbe par bactériolyse sous l'influence seule de cet immunsérum. En réalité, il n'en est pas toujours ainsi (il ne s'agit plus d'antitoxines, nous l'avons déjà fait remarquer) loin de là, il est même probable que dans tous les cas, l'influence bactériolytique du sérum ne suffit pas, nous l'avons déjà exposé plus haut, dans l'énoncé d'une théorie « éclectique » de l'immunité. Le contraire nous paraît même évident quand on étudie « in vivo » l'action des sérums : anticharbonneux, antirouget, antistreptococcique. On voit alors nettement que la valeur d'un sérum « in vivo » ne dépend pas toujours de sa puissance bactériolytique. On conviendra que le sérum anticharbonneux et le sérum antirouget sont les deux meilleurs sérums connus. Or, ils ne sont ni l'un ni l'autre bactéricides « in vitro » ; le sérum antirouget possède seulement de fortes propriétés agglutinantes, mais ni l'un ni l'autre ne contient de sensibilisatrices.

On ignore le mode d'action du sérum anticharbonneux, mais il est fort probable qu'il n'amène pas à lui seul la disparition des bactériidies, qu'il n'en produit pas la lyse extracellulaire, mais que celles-ci sont purement et simplement phagocytées.

Quant au sérum antirouget, nous sommes certain ici que son action « in vivo » n'est pas due à un pouvoir bactériolytique. Voici les conclusions que MESNIL en 1898 tirait de l'étude de son mode d'action.

« 1. — On peut, en vaccinant les lapins par la méthode pastorienne, obtenir un sérum antiinfectieux contre le microbe du rouget. 2. — Ce sérum utilisé chez la souris a des propriétés préventives, il est également curatif à condition d'intervenir moins de vingt-quatre heures après l'introduction du

virus, alors que l'infection n'est pas encore généralisée. 3. — « In vitro » le sérum contre le rouget n'est pas bactéricide...

4. — Chez les souris immunisées passivement, les humeurs de l'organisme n'exercent aucune action sur les microbes; leur destruction a lieu par les phagocytes qui les englobent à l'état vivant et virulent. Le sérum est stimulant des cellules chargées de la défense de l'organisme. »

Prenons maintenant l'exemple du sérum antistreptococcique. On sait que les souches de streptocoques sont très nombreuses et que l'on peut en différencier les types par l'épreuve de fixation de l'alexine (BESREDKA, ANDERSEN). Ceci prouve donc bien qu'il se développe contre ce streptocoque des anticops (sensibilisatrices) spécifiques, et que les streptocoques fixent bien l'alexine.

Mais si, par exemple, le sérum préparé par BESREDKA, riche en sensibilisatrices, est bon, le sérum d'ARONSON qui n'en contient pas, n'en a pas moins d'efficacité — et BESREDKA conclut d'une étude sur le mode d'action du sérum antistreptococcique : « Un sérum peut donc être actif sans renfermer de fixateurs, et il peut renfermer des fixateurs sans pour cela être bien actif. Quel est le rôle de ce fixateur, nous l'ignorons pour le moment, mais ce qui est certain c'est que l'animal n'en a pas besoin pour venir à bout des streptocoques! »

En ces conditions, se demande l'auteur, comment agit le sérum? Il n'est pas bactéricide. Il n'a pas besoin d'être sensibilisateur. Il n'exerce pas d'action directe : les streptocoques sont englobés et digérés par les phagocytes stimulés par le sérum. C'est ce qui découle de ses recherches.

Dans les exemples que nous venons de donner, il appert nettement que l'action de l'immunsérum n'est que préparatoire à la phagocytose. Le sérum prépare le microbe à une digestion intracellulaire plus facile, il ne le sensibilise plus à l'action de l'alexine, mais à l'acte digestif du phagocyte dont il augmente l'intensité. Si l'on admet, avec METCHNIKOFF, que le ferment digestif leucocytaire (cytase) se confond avec l'a-

lexine, l'action est donc sensiblement la même, mais dans un cas l'alexine est extérieure aux leucocytes, dans l'autre elle y reste incluse.

On sait d'autre part, qu'en dehors de leur propriété bactériolytique, quand ils la possèdent, les immunosérums ont en outre le pouvoir opsonique (ou propriété d'augmenter l'intensité de la digestion leucocytaire). Ce pouvoir opsonique semble bien se confondre, en ce cas, avec le pouvoir sensibilisateur. Il semble bien que, même lorsque l'immunosérum a un pouvoir bactériolytique, cette « lyse » ne suffit pas à opérer une destruction définitive du microbe, celle-ci s'effectuant toujours en dernière analyse à l'intérieur du phagocyte.

La « bactériolyse » peut donc être homologuée à une préparation plus énergique qui se manifeste et qui dépend surtout de la fragilité du microbe en présence des humeurs. On sait que le vibron cholérique est un réactif très sensible qui subit fortement l'action des humeurs (c'est même le seul microbe qui présente une sensibilité aussi accusée). Or, même pour ce bacille si peu résistant METCHNIKOFF a pu voir que la dissolution du vibron après transformation granuleuse, ne s'opérait pas dans les humeurs, mais que sa disparition totale était liée à la phagocytose. Quand il existe le phénomène lytique précédant la phagocytose ne représente qu'un début de digestion intracellulaire. On peut donc conclure avec MALVOZ : « Il ne faut pas perdre de vue que les sérums d'animaux les plus fortement immunisés contre les microbes pathogènes contenant de grandes quantités de sensibilisatrices spécifiques ne sont guère bactéricides « in vitro » sauf pour le cas de microbes très fragiles tels que le vibron cholérique. Les espèces microbiennes résistantes même sensibilisées par les fixateurs spécifiques ne semblent pouvoir être bien détruites qu'à l'intérieur des phagocytes vivants, grâce aux alexines élaborés par ceux-ci. »

En somme, le pouvoir bactéricide « in vivo » des sérums est différent de leur pouvoir bactériolytique. Et il vaudrait

mieux définir le pouvoir bactéricide d'un sérum : son aptitude à faire disparaître le microbe de l'organisme, que son action s'exerce seule ou prépare celle des leucocytes.

En résumé, le pouvoir bactériolytique d'un immunsérum « *in vivo* » ne conditionne pas l'immunité, mais la présence des leucocytes est nécessaire.

Nous allons d'ailleurs voir que dans la « bactériolyse » il n'y a pas à proprement parler « lyse » du microbe, c'est-à-dire dissolution de l'élément, perte de la vitalité microbienne.

4) *La bactériolyse s'accompagne-t-elle d'une destruction de l'élément cellulaire?*

Qui dit lyse dit destruction, dissolution d'un élément. Est-ce bien ce qui se passe dans la « lyse » des microbes? Dans l'expérience de Pfeiffer, le vibron cholérique est-il tué? On lui voit changer en granule sa forme ordinaire en bâtonnet incurvé. Le phénomène ne va pas plus loin, la destruction définitive s'opère ensuite à l'intérieur des leucocytes. En réalité, le bacille prend sous l'influence néfaste des humeurs une forme de résistance que l'on rencontre à l'état normal dans les cultures âgées (HUEPPE l'avait déjà remarqué). Si onensemence ces vibrions transformés, ils repoussent en une culture normale de vibrions en bâtonnets donc leur vitalité et leur propriété ne sont pas atteintes.

Si, d'autre part, on fait une émulsion de vibrions cholériques normaux dans l'eau physiologique, ceux-ci ne résistent pas plus de vingt-quatre à quarante-huit heures; mais si on ajoute à cette eau physiologique un peu d'immunsérum spécifique et de l'alexine, ils prennent leur forme de résistance et résistent huit jours (D'HÉRELLE). Donc les vibrions cholériques en granules représentent bien une forme de résistance.

Prenons maintenant le cas d'une cellule : un globule rouge. Mettons en présence : sensibilisatrice, alexine et globule, il y a ce qu'on appelle hémolyse. Ceci semblerait dire qu'il y a une véritable fonte de l'hématie sous l'influence du sérum, or le

stroma du globule n'est pas touché, il n'y a pas dissémination de micelles albuminoïdes, mais seulement diffusion de l'hémoglobine qui imprègne le gel albumineux de la cellule. Le sérum provoque une certaine désorganisation de l'hématie dont on ignore la nature, qui entraîne la diffusion de l'hémoglobine. Comme pour le vibron cholérique, il n'y a pas destruction de l'élément cellulaire.

En résumé, ce qui se passe dans le phénomène que l'on appelle « la bactériolyse » n'est pas une dissolution de l'antigène. Il faut donc que cette destruction s'opère quelque part : à l'intérieur des leucocytes.

§ 3. Part revenant aux phénomènes humoraux dans l'immunité contre les microbes.

On voit que dans la suite de notre exposé, nous sommes amenés à donner un rôle de moins en moins important aux phénomènes humoraux dans l'immunité contre les microbes. Le pouvoir bactériolytique, quand il existe, ne peut être considéré, comme nous le faisait envisager la théorie éclectique de l'immunité, qu'à l'égal du pouvoir opsonique comme un facteur adjuvant de la phagocytose. Bien plus, ce pouvoir, avons-nous dit, n'est que la propriété digestive des leucocytes qui s'extériorise; on peut, en effet, faire des globules blancs, « cellules fortes, susceptibles de régénération, le système formateur d'anticorps, et partant la source unique de l'immunité » (M. NICOLLE).

Pourtant l'influence des phénomènes humoraux ne saurait être mise en doute quand on considère l'efficacité des sérums antimicrobiens, mais c'est leur mode d'action qui reste obscur.

Et, dès lors, comment concilier ces observations contradictoires avec la théorie si séduisante de M. NICOLLE et CESARI et la théorie générale qui homologue le phénomène de l'immunité aux phénomènes digestifs?

Nous avons vu que les phénomènes d'anaphylaxie d'hyper-sensibilité s'expliquaient fort bien dans cette conception de l'immunité par la mise en liberté de substances toxiques, résultat d'une dissolution trop rapide de complexes albuminoïdes (substances fondamentales) par suite d'une trop grande proportion de lysines par rapport aux coagulines. Rappelons que dans cette conception les lysines représentent les sensibilisatrices de BORDET. Processus net quand il s'agit d'albuminoïdes (maladie sérique) et de toxines, il ne l'est pas moins quand il s'agit d'albuminoïdes vivants, de microbes. D'autre part, on a vu que l'on arrivait, quoique difficilement, à titrer le pouvoir bactéricide de certains sérums « in vitro » (M. NICOLLE, JOUAN, DEBAINS). Il faut donc bien admettre, *malgré tout*, que les sérums ont parfois à eux seuls une action. Mais jusqu'où va cette action? Est-elle complète? Elle provoque, du moins, l'arrêt (peut-être momentané) du développement du microbe « in vitro » dans la technique employée pour titrer le pouvoir bactéricide des sérums. D'autre part, on le sait, elle est très faible « in vitro » où anticorps et alexine s'épuisent, et il est fort probable que dans l'organisme où ces éléments sont incessamment renouvelés, elle doit être de beaucoup renforcée.

Nous savons aussi que, logiquement, cette digestion extracellulaire ne peut être complète que dans le cas où les antigènes sont très sensibles et se rencontrent avec une grosse quantité d'anticorps. C'est-à-dire, quand on reproduit, en somme, « in vivo » les conditions réalisées dans des expériences faites « in vitro », où on renouvellerait constamment la proportion d'anticorps. Il semblerait logique que ceci puisse ainsi se passer dans l'organisme.

Mais il faut avouer que c'est là l'exception. D'ailleurs ces faits ont été mis en évidence sur des animaux hyperimmunisés ou hypersensibles, ne représentant par conséquent pas l'individu normal. Dans les autres cas, et ils sont la majorité, il faut comprendre qu'il n'y a jamais destruction extra-cellu-

laire complète, mais préparation à l'englobement leucocytaire, activation de la puissance digestive du phagocyte, et le cas est très net pour les sérums efficaces ne possédant pas plus « in vivo » qu'« in vitro » le pouvoir bactéricide. Ceci n'empêche pas d'ailleurs que la digestion intracellulaire puisse libérer des substances toxiques.

Comment expliquer aussi l'action bactéricide des sérums normaux? Peut-on l'attribuer après ce que nous venons de dire aux anticorps normaux activés par l'alexine? Leur proportion est bien faible « in vitro », soit, mais il faut dire que la quantité de microbes détruits, sauf en certains cas exceptionnels, est également faible. Nous verrons plus loin que l'on discute beaucoup pour savoir si ces anticorps et l'alexine existent normalement dans le sang circulant ou s'ils sont au contraire « in vitro » un produit de la phagolyse du leucocyte après récolte du sang dans le bocal à saignée. Quoi qu'il en soit, il n'y a pas de raisons pour que, sous certaines influences, le leucocyte ne déverse dans le courant sanguin ces anticorps et cette alexine en quantité autrement supérieure à celle que l'on est susceptible de trouver dans les tubes à essais. Il faut aussi voir l'origine du pouvoir bactéricide des humeurs normales dans l'existence de substances bactéricides autonomes dérivant probablement des leucocytes. Ici comme plus haut, il n'y a pas de raison pour qu'« in vivo » ces substances ne soient libérées sous certaines influences.

On ne saurait trop insister sur ce fait que jamais, dans l'expérimentation, l'on ne se trouve dans les conditions où est situé le vivant. Même quand on observe directement les phénomènes au microscope à partir du liquide péritonal d'un cobaye préparé, on se trouve dans des conditions d'expérience qui ne se rapprochent que très peu du vivant.

Il est donc évident que quelle que soit la violence ou la nature de leur action et l'origine de leur pouvoir, les phénomènes humoraux ont une influence indéniable dans l'immunité contre les microbes, du moins dans l'immunité acquise.

Certes, on le sait bien, la part qui leur revient est loin d'être aussi considérable que dans l'immunité antitoxique où l'acte digestif, la lyse, n'est pas immédiatement nécessaire pour neutraliser le poison, le stade coagulation suffit, tandis que la dissolution totale du microbe est nécessaire pour établir l'immunité ou faire rétrocéder l'infection.

Toutefois, il faut donner aux « coagulines » la part qui leur revient dans l'action du sérum. Elles préparent à la lyse, ou, du moins, à la fixation de l'alexine sur l'antigène (l'agglutination précède toujours le phénomène de PFEIFFER). Elles sont nécessaires pour éviter une action trop rapide des lysines et une libération trop grande d'un coup de substances toxiques. Quand on sensibilise un virus en vue de la vaccination, celui-ci placé dans l'immunsérum se charge d'agglutinine et de sensibilisatrice spécifique. On choisit toujours un sérum fort agglutinant; on comprend, en effet qu'en ces conditions l'action de la lysine (sensibilisatrice dont est chargé le microbe plus alexine) s'opérera immédiatement et lentement, sans danger pour l'organisme.

On pourrait admettre que pour certaines espèces sensibles l'agglutinine amène la mort immédiate des microbes par brusque coagulation. C'est une simple hypothèse. A la vérité ce phénomène n'a jamais été constaté « in vitro », encore moins doit-il se présenter « in vivo » où la coagulation est bien moins violente. En tous cas, l'agglutination « in vitro » n'altère en rien la vitalité du virus pathogène qui cultive très bien dans les sérums agglutinants tant les sérums normaux que les immunsérums. C'est ce développement des microbes pathogènes sur les sérums normaux et les immunsérums qu'il nous faut étudier maintenant. Les faits que nous allons envisager nous permettront de voir davantage combien est délicate l'appréciation du pouvoir bactéricide des humeurs « in vitro ».

§ 4. Culture des microbes pathogènes sur les sérums normaux et les sérums immunisants.

Le sérum normal des animaux ne possède de propriétés bactéricides ou agglutinantes qu'à l'égard de certains microbes. Néanmoins, il ne constitue à l'état frais et pur qu'un mauvais milieu de culture pour tous les microbes. Au contraire, additionné en proportion convenable, aux bouillons de culture usuels il favorise le développement des germes — il apporte vraisemblablement au milieu nutritif un élément vitaminé et albumineux aidant la croissance des microbes. La question de dissolution intervient également soit en diminuant sa concentration en substances empêchantes normales, c'est-à-dire, en somme, le taux de l'alexine et des substances bactéricides — soit en diminuant la concentration en éléments nutritifs. Ce fait est à rapprocher de celui qu'on observe pour les solutions sucrées; très concentrées, elles inhibent le développement des champignons inférieurs, qu'elles favorisent, au contraire, en solution étendue.

Mais les germes pathogènes se développent cependant dans les sérums normaux purs, lentement et en culture maigre — marquant au début de la culture un temps mort, dans le développement, comme pour épuiser la substance inhibitrice du milieu (NUTTAL et NISSEN avaient déjà remarqué que l'alexine « s'usait » à la suite de l'introduction de bactéries dans le sérum pur).

Dans les sérums normaux purs agglutinants ils se développent, agglutinés, en amas au fond des tubes. Ils cultivent également très bien sur leurs immunsérums homologues; sans que leur vitalité en soit atteinte. Ce fait est à rapprocher de la notion depuis longtemps connue que les microbes se développent souvent mieux « in vitro » dans les humeurs d'animaux réfractaires à leur action pathogène que dans les humeurs des espèces sensibles. Témoin l'exemple classique que nous avons

citée de la bactériodie charbonneuse qui, poussant aisément dans le sérum de poule, espèce réfractaire, ne végète pas dans le sérum de lapin, espèce réceptive.

CHARRIN et ROGER observèrent les premiers ce phénomène sur le streptocoque, le pneumocoque et le bacille pyocyaneux qui avaient poussé dans du sérum de vacciné. Ils remarquèrent que ces microbes ne tuaient plus les animaux neufs : mais c'est qu'ils étaient imprégnés d'un sérum de vacciné riche en sensibilisatrices; après un bon lavage ils manifestaient de nouveau leur virulence première. Ils avaient fait un vaccin sensibilisé et l'on sait que s'il est recommandé de laver les virus sensibilisés souvent et rapidement, il faut se garder de laisser les microbes longtemps macérer dans l'eau, car en ce cas, les microbes sensibilisés cèdent à l'eau ambiante une partie de la substance active.

METCHNIKOFF en 1889 observe que le bacille du rouget pousse parfaitement sur un centimètre cube, ou même une goutte d'un sérum antirouget ayant vraisemblablement des propriétés préventives. En 1898, VOGES et SCHUTZ écrivent : « Nous pouvons affirmer qu'« in vitro » le sérum des lapins immunisés contre le rouget a un pouvoir bactéricide nul ou insignifiant. » MESNIL reprend la question et affirme qu'« en réalité ce sérum constitue un excellent milieu de culture pour le bacille du rouget », et il nie qu'il faille une grosse quantité de semence pour le départ de la culture comme le prétendait VOGES. C'est également CHARRIN, ROGER, METCHNIKOFF qui observèrent les premiers le phénomène de la culture des microbes en amas au fond des tubes contenant le sérum.

MESNIL étudiant l'action du sérum préventif contre le rouget du porc écrit : « Le bacille pousse en amas dans le sérum de lapins neufs pur ou additionné de 1, 2 et même 5 fois son volume de bouillon. A la dilution de 1/10, le sérum n'a plus d'action, la culture présente un trouble uniforme.

Le sérum de lapins neufs a donc un pouvoir agglutinant sur le microbe du rouget à l'état naissant mais seulement en

dilution très faible, il en est de même du sérum de cheval.

Si l'on colore les amas on reconnaît que les microbes se colorent bien mais ils sont en articles isolés ou par chaîne de deux ou trois (comme dans les cultures non agglutinées) ». Puis il conclut à propos de la culture sur l'immunsérum : « In vitro » le sérum contre le rouget n'est pas bactéricide, il est doué de propriétés agglutinantes très manifestes et à des dilutions très fortes. Les microbes agglutinés n'ont rien perdu de leur virulence. Ces bacilles dans le sérum immunisant croissent en chaîne d'un grand nombre d'articles. »

Plus récemment (1914) BRIDRE et JOUAN poursuivent la même étude et cultivent le bacille du rouget sur bouillon-sérum antirouget et sur bouillon-sérum normal (à la dilution de 1/10 de sérum). Voici leurs conclusions : « 1. Le sérum des chevaux hyperimmunisés obtenu d'une saignée pratiquée douze jours après la dernière inoculation peut renfermer des bacilles vivants et virulents. Ce sérum mis à l'étude donne un dépôt croissant constitué en partie par des bacilles agglutinés. — 2. Le sérum de cheval hyperimmunisé est plus favorable à la culture du bacille du rouget que le sérum de cheval neuf ». La récolte était environ six fois supérieure.

Ils formulent l'hypothèse suivante sur l'action favorisante du sérum antirouget : « Elle est vraisemblablement due à ce que l'hyperimmunisation des chevaux est obtenue par inoculation de cultures en bouillon : dans ce milieu le développement toujours médiocre est probablement arrêté par un produit nuisible dérivé du microbe, l'inoculation de la culture totale déterminerait la production d'un anticorps de ce produit spécial, et le sérum préparé agirait dans le milieu en neutralisant par cet anticorps la substance empêchante. »

M. NICOLLE et CÉSARI (1928) étudient cette action favorisante de l'immunsérum spécifique sur une échelle plus étendue et observent que le même phénomène se vérifie pour de nombreuses espèces microbiennes. Leurs expériences ont porté sur les microbes suivants : bactériémie charbonneuse (souches

des premier et deuxième vaccins de l'Institut PASTEUR, et échantillons virulents), gonocoque, bacille diphtérique, tétanos, pneumocoque (échantillons des types I, II, III), bacille typhique et paratyphique A.

Nous relatons ci-dessous leurs observations : « Des cultures de chacun de ces microbes ont été faites en même temps dans toute la série des milieux préparés avec le sérum de cheval normal et les divers antisérums correspondant aux germes antigènes énumérés ci-dessus... *Pour tous les microbes étudiés, la culture obtenue dans le milieu contenant l'antisérum spécifique homologue, a été plus abondant que les cultures réalisées dans les milieux renfermant les autres antisérums ou le sérum normal de cheval.*

« La richesse du développement dans le bouillon contenant l'immunsérum homologue était surtout manifeste par rapport aux autres milieux dans les essais effectués avec la bactérie charbonneuse (vaccin et souche virulente), le bacille diphtérique, le bacille du tétanos, le bacille typhique et le paratyphique A.

« Pour ce qui concerne le gonocoque et le pneumocoque, la différence constatée dans l'abondance des cultures dans les divers milieux en faveur du bouillon antisérum homologue était moins facilement appréciable objectivement que dans les exemples précédents ; elle ressortait néanmoins avec netteté de la comparaison des récoltes évaluées après centrifugation et dessiccation des corps microbiens.

« La culture faite dans le milieu contenant l'immunsérum offre d'autre part des caractères qui marquent la spécificité du phénomène.

« On sait que certains microbes poussent agglutinés d'emblée dans les milieux liquides auxquels on a incorporé une quantité suffisante de leur antisérum spécifique.

« Aussi dans nos essais, les trois types de pneumocoques ont fourni chacun dans le bouillon additionné du sérum anti-pneumococcique du type antigène qui lui correspondait et non

avec les antisérums des deux types voisins, des cultures constituées par une membrane tellement cohérente que l'agitation ne parvenait pas à la dissocier tandis que le liquide surnageant demeurait tout à fait limpide. C'était également le cas pour le bacille typhique et le paratyphique A, mais ici en raison de la communauté de certains éléments antigènes appartenant à ces deux espèces microbiennes, l'agglutination à l'état naissant se manifestait à la fois dans le milieu renfermant le sérum antityphique et dans celui contenant le sérum antiparatyphique A. Pour les deux espèces microbiennes, dans les deux tubes possédant les antisérums leur correspondant, la culture se faisait sous forme de grumeaux avec apparition secondaire d'un voile à la surface du liquide. Toutefois l'abondance du dépôt formé par la sédimentation des grumeaux et l'épaisseur du voile superficiel étaient beaucoup plus considérables pour un microbe comme pour l'autre dans le tube contenant son propre antisérum. La culture de la bactériidie charbonneuse dans le milieu muni de sérum anticharbonneux était caractérisé par la formation d'un dépôt floconneux extraordinairement abondant laissant le bouillon parfaitement clair. Avec les deux souches atténuées, une collerette adhérent aux parois du tube apparaissait secondairement à la surface du liquide. La souche virulente formait un voile épais, continu, cohérent que l'agitation rompait en larges bandeaux et qui se reconstituait ensuite. Cette particularité est d'autant plus intéressante à enregistrer que le sérum anticharbonneux ne manifeste, on le sait, vis-à-vis de la bactériidie, aucune propriété agglutinante appréciable par les méthodes usuelles. Dans le bouillon renfermant le sérum antitétanique, le bacille du tétanos a fourni aussi un dépôt floconneux abondant contrastant avec les cultures chétives obtenues dans les autres milieux.

« L'action favorisante du sérum antidiphthérique sur le développement du bacille de LOEFFLER s'est traduite par l'apparition hâtive d'un voile très épais couvrant toute la surface du liquide ainsi que par l'abondance du dépôt microbien.

« L'effet du sérum antigonococcique sur la culture du gonocoque s'est manifesté par la formation d' « un voile épais devenu complet en quelques jours, tandis que le voile demeurait ténu et fragmentaire dans les milieux renfermant le sérum normal ou les antisérums hétérologues » (M. NICOLLE et CESARI, *Annales de l'Institut PASTEUR*, 1926).

Les auteurs ont cherché s'il y avait vraiment une augmentation réelle du nombre de germes par rapport aux autres milieux de culture et ils ont vu qu'il y avait effectivement accroissement numérique des microbes dans le bouillon contenant l'antisérum homologue. Ils ont donné une explication du phénomène différente de celle envisagée par BRIDRE et JOUAN. « Nous inclinons à penser que l'entraînement des substances indifférentes du sérum à la surface des germes, provoqué par l'anticorps et dont rend compte par ailleurs l'agglutination, parfois réelle, parfois virtuelle des microbes est capable d'avoir une action favorable sur la nutrition des éléments microbiens et partant sur l'intensité de leur multiplication en condensant à leur portée les matières nutritives du milieu.

On peut supposer aussi que l'antisérum spécifique contenant des produits résultant de la désintégration chez l'animal fournisseur des microbes antigènes introduits au cours du traitement immunisant, apporte dans le milieu de culture des matériaux particulièrement propices à l'alimentation des germes correspondants. »

Sur un support nutritif solide, cette action favorisante ne se manifeste pas. Les auteurs terminent en faisant apparaître la possibilité de mettre à profit le phénomène en en faisant un procédé de titrage « in vitro » des antisérums au moins à l'égard de ceux ne révélant nulle trace de sensibilisatrices par les méthodes ordinaires, et peut-être de réaliser dans les immunosérums la culture visible des virus filtrants.

Remarquons que l'action favorisante la plus nette est observée avec les deux « meilleurs » sérums : antirouget et anti-charbonneux, mais qui ne contiennent pas de sensibilisatrices

(décelables du moins). Si le rôle favorisant appartient aux anticorps, c'est donc probablement aux coagulines qu'il est dû. Ceci confirme donc que le phénomène d'agglutination est bien loin de représenter un « effet utile » de la réaction antigène-anticorps. Dans les autres sérums qui contiennent des sensibilisatrices, celles-ci n'exercent à elles seules aucune action inhibitrice sur les germes « in vitro ». Si on ajoute de l'alexine on s'aperçoit vite (à supposer qu'il existe toujours) que l'effet utile « in vitro » de la fixation de l'alexine ne s'exerce certainement que sur un petit nombre de germes; les germes non atteints cultivent dans le mélange immunosérum-alexine.

Ceci nous fait saisir la difficulté des méthodes permettant de titrer le pouvoir bactéricide des immunosérums « in vitro ». Ce qui vient bien confirmer ces faits qui prouvent l'action favorisante des antisérums spécifiques sur le microbe correspondant, c'est l'influence de ces antisérums sur le pouvoir chromogène des microbes sur laquelle AMAKO a tout récemment attiré l'attention. Et nous ne saurions terminer l'étude que nous venons de faire sur la culture des microbes en sérums immunisants sans au moins citer les conclusions de cet auteur :

« La propriété chromogène et l'action réductrice des composés sodiques du tellure et du selenium des cultures microbiennes renfermant des immunosérums sont beaucoup plus marquées que celles du sérum normal renfermant des cultures microbiennes ou de ces mêmes cultures en bouillon. Tandis qu'il se forme de la méthémoglobine dans une culture de *b. Prodigiosus* renfermant l'immunosérum, la culture renfermant le sérum normal ou cette culture en bouillon forme de l'hémoglobine réduite. Le pouvoir chromogène est particulièrement augmenté par le sérum immunisant non inactivé, en particulier par celui dont les bactériidies vivantes ont servi à sa préparation.

« Le chauffage à 75° une demi-heure au bain-marie enlève au sérum son action favorable sur le pouvoir chromogène et

sur la réduction des sels de soude de l'acide tellurique et de l'acide sélénique.

« Le bleu de méthylène est plus faiblement réduit par une culture en bouillon renfermant le sérum immunisant de diverses bactéries que par les cultures renfermant du sérum normal, l'action de la culture comme fournissant de l'oxygène est empêchée par l'immunsérum.

« Le pH, favorable à la production de méthémoglobine est de 6,6 à 7,4.

« Le sublimé favorise la formation de méthémoglobine et le phénol, le chloroforme, l'optodum l'empêchent. La substance formant la méthémoglobine est un produit de la nutrition de *B. Prodigiosus*, il est thermostable. Une substance réductrice et une substance oxydante sont nécessaires pour la production de la méthémoglobine. La filtration absorbe au niveau du filtre la substance réductrice.

« L'oxygène libre a peu d'importance pour la production de la méthémoglobine.

« Pour l'augmentation du pouvoir chromogène, l'augmentation de la réduction des sels de soude, des acides tellurique et sélénique et l'action empêchante sur la réduction du bleu de méthylène et la formation de méthémoglobine, il s'agit d'une action spécifique de l'immunsérum. Ces actions ne peuvent pas être obtenues avec les sérums immunisants non spécifiques. Si les anticorps spécifiques du sérum immunisant sont absorbés par la méthode de CUSTELLANI le sérum immunisant ne produit pas ces actions.

« Ces modes d'action particuliers dépendent d'une combinaison des corps immunisants spécifiques avec les bactéries spécifiques. »

La vitalité du microbe est donc bien augmentée sous l'influence de l'antisérum spécifique.

Nous avons nous-même étudié la culture de certaines espèces microbiennes sur les sérums normaux et les immun-

sérums, purs ou additionnés aux bouillons de culture usuels, et sur les immunsérums additionnés d'alexine.

Nous avons transcrit plus haut toute l'observation de M. NICOLLE et CESARI car, nous le verrons, nous avons obtenu des résultats à peu près identiques avec des espèces microbiennes différentes de celles qu'ils ont étudiées.

CHAPITRE V

L'ALEXINE

Nous avons souvent parlé de l'alexine dans le cours de notre exposé. Nous avons préféré en remettre l'étude complète à ce chapitre et résumer ici les notions connues sur cette « propriété » des sérums normaux.

On sait que par « alexine » BUCHNER entendait une substance qu'il n'a jamais réussi à isoler et à qui, selon lui, serait dévolu le pouvoir bactéricide du sérum. METCHNIKOFF l'homologuait au ferment digestif du leucocyte : la cytase. EHRLICH lui donna le nom de complément pour indiquer son action activante sur la sensibilisatrice de BORDET. Ces trois termes représentent la même fonction, la même substance. Certaines questions sont intéressantes à envisager et qui n'ont point encore été résolues. 1° L'alexine existe-t-elle ou non dans le sang circulant? 2° Existe-t-il une ou plusieurs alexines? 3° Quelle est la durée du pouvoir alexique des sérums « in vitro »?

1° L'alexine existe-t-elle ou non dans le sang circulant?

Nous avons vu que BUCHNER et METCHNIKOFF, les deux représentants les plus autorisés des deux théories de l'immunité : théories humorale et leucocytaire, tout en étant d'accord l'un et l'autre sur l'origine leucocytaire de l'alexine, ne concevaient pas de la même façon son mode de production dans le sérum. BUCHNER formule une théorie : la théorie des alexines, dans laquelle il suppose que les leucocytes mettent en jeu leur activité de destruction non seulement à l'intérieur de leur corps cellulaire, mais encore à l'extérieur dans le plasma san-

guin. En un mot, les leucocytes secrètent de l'alexine dans le plasma : il y a donc de l'alexine dans le sang circulant.

POUR METCHNIKOFF, au contraire, la propriété bactéricide du sérum est due non à une sécrétion leucocytaire, mais à des phénomènes de phagolyse. Au cours de la destruction des leucocytes, la cytase « alexine » renfermée dans leur substance peut être mise en liberté, mais ceci n'est qu'un accident dans la vie du leucocyte, ce n'est pas un acte physiologique et, naturellement, cette phagolyse s'opérait surtout dans la récolte du sang « in vitro ». Il était, en effet, à ce moment de notion classique, depuis les travaux de HEYL (1882) que les leucocytes étaient détruits au moment de la coagulation.

Il serait trop long de s'étendre sur les nombreuses expériences qui vinrent successivement donner raison à l'une ou à l'autre hypothèse.

SALVIOLI, FALLOISE, LAMBOTTE, PETTERSON, SIMNISTKYZ soutinrent l'opinion de BUCHNER tandis que d'autres auteurs, tels que GENGOU, SALIMBENI, METCHNIKOFF, LEVADITI, etc..., soutinrent l'hypothèse contraire. Les mémoires de GENGOU (1901) et MIONI (1903) semblent avoir apporté des arguments sérieux en faveur de la théorie leucocytaire...

A la réalité, on ne peut être affirmatif surtout depuis les recherches relativement récentes (GRUBER, BAYON, DASTRE, ARTHUS) qui tendent à prouver que les leucocytes n'ont pas la vulnérabilité qu'on leur croit et que l'acte de la coagulation n'est pas lié à leur destruction. Quoi qu'il en soit, que l'une ou l'autre hypothèse soit la juste, il est facile et logique d'admettre, sans preuve du contraire, soit que l'alexine « existe sûrement » dans le sérum normal, soit qu'elle « peut exister » après phagolyse des leucocytes, cette destruction s'opérant sous des influences diverses et en particulier l'infection. Ceci revient pratiquement au même.

Mais voilà qui contredit tout à fait ces hypothèses : l'origine leucocytaire de l'alexine est controversée. Il faut avouer que, jusqu'à présent on ne sait rien de nouveau quand à son lieu

de production (théorie hépatique de NOLE⁹). On sait seulement qu'il s'agit d'une substance thermolabile disparaissant sous l'influence du chauffage pendant trente minutes à 54-55°. D'après certains auteurs, elle représente une substance protéique bien définie dédoublable en deux fractions : les globulines d'une part (chaînon moyen des Allemands) et l'albumine (chaînon terminal) d'autre part (FERRATA, BRAND, LIEFMANN BRUYNOCHE et STAQUET). Pour d'autres, l'alexine paraît surtout représenter un état physique particulier des protéines sériques. Après les expériences de HECHT (1913) et LIEBERMANN (1921) on peut admettre qu'il existe plutôt un pouvoir alexique des sérums lié à l'état physique d'une partie des protéines sériques.

2° Unité ou pluralité de l'alexine.

Il ne s'agit pas de savoir ici si l'alexine du sérum de toutes les espèces animales sont identiques entre elles. On sait qu'elles ne le sont pas. Mais il faut rechercher si dans un même sérum il existe une ou plusieurs alexines, savoir, par exemple, si l'alexine produisant l'hémolyse des hématies est capable de provoquer également la bactériolyse.

BUCHNER et BORDET soutiennent l'unité de l'alexine. Mais il faut remarquer que, pour BUCHNER, l'alexine représente la substance unique d'un sérum neuf normal conférant à celui-ci le pouvoir bactéricide aussi bien que le pouvoir globulicide. Or la question est beaucoup plus complexe.

Pour BORDET, c'est la substance qui, à l'aide d'une sensibilisatrice spécifique, fixe son action aussi bien sur un globule que sur un microbe, et il écrit : « Lorsqu'on dépouille un sérum de son alexine en y mêlant un microbe ou une cellule déterminée, sensibilisée, le liquide se montre incapable de détruire un nouvel élément sensibilisé même si ce dernier est très différent de celui-ci introduit en premier lieu, qui s'est emparé de l'alexine. » C'est un argument de valeur.

WILDE (1901) soutient la thèse de BORDET, EHRLICH et MORGENROTH trouvent dans le sérum de boucs, chèvres et veaux

des « alexines thermostables »; dans le sérum de cheval ils isolèrent une alexine globulicide pour les hématies de lapin, et une autre alexine différente globulicide pour les hématies de cobaye.

NEISSER voit disparaître le pouvoir bactéricide du sérum de lapin dans lequel on introduit des bactériidies charbonneuses tandis que demeure le pouvoir hémolytique de ce sérum. D'après WECHSBERG, le sérum de chèvre perd son pouvoir hémolytique lorsqu'il a dissous des globules rouges de cobaye, tout en conservant son pouvoir bactéricide sur le vibron de NORDHAFFEN. Cette conception de la dualité des alexines est en rapport avec la théorie de METCHNIKOFF sur le rôle différent dans l'organisme des microphages (microcytase) et des macrophages (macrocytase). Aux premiers serait dévolu un rôle de défense uniquement contre les microbes; les seconds au contraire agiraient contre les autres éléments étrangers, et en particulier les cellules (TARASSEVITCH, 1902).

MIONI et BATTELLI (1904) arrivent à des conclusions absolument inverses de celles de TARASSEVITCH. Selon eux ce sont les mononucléaires qui fournissent aussi bien l'alexine hémolytique que l'alexine bactériolytique.

Enfin RÉMY (1903) affirme que la substance bactéricide du sérum de rat est une alexine différente de l'alexine hémolytique plus résistante que celle-ci à la chaleur. On sait que la majorité des chercheurs ont été unanimes à refuser la qualité d'alexine à la substance bactéricide du sérum de rat. Elle est différente de l'alexine vraie hémolytique qui se fixe vraisemblablement sur des microbes sensibilisés.

Ici encore la question est fort complexe et il semble bien que sous le nom d'« alexine » il ne faut pas comprendre l'ensemble des substances ou des propriétés d'un sérum susceptible de détruire tous les éléments quels qu'ils soient. Il paraît logique de ne donner le nom d'alexine, comme le conçoit BORDET, qu'à la substance susceptible de se fixer sur la sensibilisatrice — substance unique.

L'existence des anticorps normaux vient en effet éclairer le problème. On sait, d'ailleurs, que la concentration de ceux-ci étant toujours faible au sein des humeurs, il s'ensuit pour eux une plus grande thermolabilité.

Nous avons vu d'autre part que les substances thermostables du sérum normal devaient être homologuées soit à des anticorps normaux, soit à des substances bactéricides autonomes, le plus souvent thermostables et quelquefois thermolabiles.

Cette conception, au surplus, n'empêche pas d'admettre la spécialisation des globules blancs du sang dans la défense contre les microbes.

3° Durée du pouvoir alexique des sérums.

La valeur de l'alexine dépend des espèces animales. La meilleure alexine est celle de cobaye. Mais le pouvoir alexique des sérums recueillis ne dure pas indéfiniment, de plus certains facteurs interviennent dans la conservation ou la disparition de celui-ci. Les études sur ce sujet ont surtout porté sur l'alexine de cobaye.

MASSOL et NOWACZINSKI ont montré l'influence de la dilution : « Le pouvoir alexique varie et s'atténue de plus de la moitié de sa valeur initiale après un séjour d'une heure à 37° quand il est dilué. D'autres essais ont montré que la dilution est le seul facteur qui intervienne, la prolongation du temps de séjour à 37° jusqu'à deux heures n'ayant aucune influence. Les sérums dilués aux mêmes taux laissés à la température du laboratoire subissent la même atténuation que les sérums maintenus à 37°. »

MASSOL et GRISEZ ont bien étudié sur dix échantillons l'influence du vieillissement des sérums sur leur teneur en alexine. Ils concluent : « 1. Le pouvoir alexique des sérums baisse rapidement au début. Trois sont cependant restés constants jusqu'au troisième jour. 2. Vers le neuvième jour un seul a conservé 50 % de sa valeur, les autres varient de 12,5 à 37,5 %. 3. Après 16 jours, les pouvoirs alexiques ont perdu de 85 à

90 % de leur valeur. A ce moment le sérum devient pratiquement inutilisable.

Un vieillissement de dix jours n'influence en aucune manière l'affaiblissement progressif de l'alexine par la dilution. »

Nous pouvons étendre, semble-t-il, l'influence de ces deux facteurs à l'alexine du sérum des autres espèces animales. Toutefois, le sérum de lapin étudié par PIERRET et BRETON présente, du point de vue alexique, des propriétés différentes de celui du cobaye. Les auteurs, en effet, constatent que : « Contrairement au sérum de cobaye qui perd, d'après MASSOL et GRYZEZ 60 % de sa valeur en huit jours, 90 % en quinze jours de conservation à la glacière, le sérum de lapin dans des conditions identiques reste stable. Sa valeur alexique augmente même souvent dans la proportion de 1 à 2 au moins après quinze jours de conservation.

« La richesse des sérums de lapin en alexine après l'augmentation de cette dernière par un séjour de 15 jours à la glacière et leur résistance à la dilution permet de les employer dans la réaction de déviation du complément. »

Malgré cette particularité observée pour le sérum de lapin, il apparaît que le sérum doit être employé très frais pour posséder un taux élevé en alexine.

Ces considérations sur l'alexine des sérums nous ont semblé à leur place ici. Elles ont l'avantage de mieux faire saisir avant l'exposé de nos observations la complexité des questions relatives au pouvoir bactéricide des sérums.

DEUXIÈME PARTIE

Recherches Personnelles

I. TECHNIQUE EXPERIMENTALE

A. MANUEL OPÉRATOIRE.

Nous avons effectué deux séries d'expériences. La première a été réalisée en de mauvaises conditions avec des bouillons de culture de composition et de « pH » différents, trop acide ou trop alcalin, du sérum normal vieux de sept jours; enfin, les ensemencements avaient été réalisés avec une faible quantité de germes comparativement à la quantité employée dans la deuxième série d'expériences. Nous nous étions contenté d'examiner la culture des microbes sur sérum normal, immun-sérum, purs ou additionnés au milieu de culture usuel sans en comparer les résultats.

Nous l'avons cependant notée ici pour la comparer avec la deuxième série d'expériences. Dans cette dernière, nous avons opéré toujours dans les mêmes conditions et en comparant la richesse et le développement des cultures sur les différents milieux préparés.

Nos observations ont porté sur des échantillons virulents des douze microbes suivants : bacille du rouget, bactéricidie charbonneuse, b. dysentérique de SHIGA, b. de PREISZ-NOCARD, streptocoque, staphylocoque, antérocoque, méningocoque A, *b. perfringens*, *Vibion septique*, *b. histolyticus*, *b. œdematiens*.

La deuxième série d'expériences n'a pas porté sur le méningocoque A ni sur le *b. œdematiens*.

Nous expliquerons au cours de notre relation quels ont été les milieux employés pour chaque germe et nous comparerons leur action.

Le bouillon utilisé était toujours du bouillon de veau pep-

toné stérilisé. Le sérum normal des différents animaux était recueilli aseptiquement et mélangé directement au bouillon.

Les antisérums employés provenaient du service de Sérothérapie de l'Institut PASTEUR. Etant donné la petite quantité de sérum dont nous disposions, chaque fois que nous avons utilisé les immunsérum purs, nous les avons distribués en égale quantité dans des petits tubes à hémolyse de calibre semblable (trois centimètres cubes environ d'immunsérum par tube).

La stérilité de tous les milieux étaient éprouvés avant emploi par un séjour de 48 heures à l'étuve. Les cultures étaient mises en train avec des quantités aussi exactement égales que possible de semence des microbes étudiés. Les ensemencements étaient réalisés à partir d'une culture de 24 heures sur bouillon de veau peptoné. Tous les ensemencements ont été faits dans des conditions de rigoureuse asepsie.

Dans la deuxième série d'expériences, tous les mélanges bouillon-sérum ont été effectués à parties égales. Le sérum normal était toujours du sérum de cheval. Dans les milieux contenant l'immunsérum + sérum frais, ce dernier était ajouté à parties égales avec l'immunsérum.

B. RÉCOLTE DU SÉRUM NORMAL.

Nous avons, pour le bacille du rouget et la bactériémie charbonneuse, étudié l'action du sérum de divers animaux : cheval, bœuf, chèvre, mouton, coq.

Cheval et bœuf. — Le sang est recueilli par ponction aseptique de la veine jugulaire. L'opérateur se munit d'un bocal à saignée d'une contenance de 3 à 4 litres, recouvert d'un couvercle en cuivre percé de deux trous. L'un au centre laisse passer à l'extérieur un anneau fixé à un bloc de bronze arrondi maintenu sous le couvercle dans le bocal, à l'aide d'une tige de cuivre passée dans l'anneau extérieur. L'autre, sur le bord, servira à faire passer au moment de la saignée, un tube en

verre fixé au bout d'un tubage de caoutchouc. à l'autre extrémité duquel est placé un ajutage métallique recourbé s'adaptant à la canule du trocart. Le bocal préparé est recouvert d'un papier fort où l'emplacement du deuxième trou du couvercle est indiqué. Le tout est stérilisé à l'autoclave, ainsi que le tubage de caoutchouc préparé et le trocart, une demi-heure à 120°. Au niveau du lieu d'élection de la ponction veineuse (à la limite du tiers moyen et du tiers supérieur de la région jugulaire) les poils sont coupés, puis la région lavée, l'hémostase est réalisée par une compression, soit à la main, soit à l'aide d'un garrot fixé à la base de l'encolure. L'introduction du trocart dans la jugulaire se fait de haut en bas, en deux temps : ponction de la peau ; ponction de la veine. On retire le mandrin du trocart et, après avoir laissé couler quelques gouttes de sang, on ajuste le tubage de caoutchouc, le tube de verre de l'autre extrémité ayant été préalablement introduit à travers le papier et le couvercle dans le bocal stérile. Le sang ainsi recueilli est laissé pendant 24 heures environ à la température du laboratoire. Au bout de ce temps, le sérum commence à surnager, on fait alors tomber sur le caillot le bloc de bronze, sans avoir besoin d'ouvrir le bocal, en tirant à l'extérieur la tige de cuivre qui le soutient. La pression exercée sur le caillot permet une meilleure exsudation et la récolte d'une plus grande quantité de sérum. Vingt-quatre heures après, tout le sérum surnage, il a une belle couleur citrine, il est transparent. On l'aspire alors avec une pipette à boule stérile et on le répartit immédiatement et aseptiquement en tubes stériles.

Il est préférable de faire la saignée sur l'animal à jeun ou tout au moins, en dehors de la période de digestion : pendant celle-ci, le sang contient des particules graisseuses, son sérum exsude difficilement et il est souvent opalescent.

Chèvre et mouton. — Même technique. La quantité de sang retirée pourra, sans inconvénient, atteindre de 500 cm³ à un litre selon le poids de l'animal. La jugulaire apparaîtra nette-

ment en pratiquant l'extension complète de la tête et en appliquant un garrot, sous forme de deux gros cordons durs de chaque côté de la région trachéale. Se placer en face de l'animal et ponctionner la veine comme il est dit plus haut. Le sérum a une couleur moins belle que celle du sérum de cheval et de bœuf. Il est blanc jaunâtre et terne. Il apparaît quelquefois une très légère hémolyse, ce qui n'empêche d'ailleurs pas de bien voir les cultures.

Coq. — On peut prélever le sang soit en l'aspirant avec une pipette fine et à petite boule introduite dans la veine de l'aile qui est superficielle, ou, dans la jugulaire, après avoir mis la région à nu. Nous avons obtenu un sérum de coq clair et aseptique en employant le « procédé de misère » de la récolte du sérum (procédé de Kocu). On prépare un petit cristallisoire à cloche stérile. Le cou de l'animal est déplumé et nettoyé rapidement à l'alcool puis il est tranché par un aide. Après avoir laissé écouler les premières portions du sang, on soulève le couvercle du cristallisoire, on expose le récipient au jet de sang et on l'emplit aux trois quarts. Le cristallisoire est recouvert de suite et incliné d'un côté. Le sérum exsudé est décanté à l'aide d'une pipette à boule, et réparti en tubes. La quantité obtenue est toujours minime mais suffit cependant pour effectuer une culture.

Chien. — Nous avons essayé d'obtenir du sérum de chien en quantité suffisante et aseptique, nous n'y sommes pas arrivé de façon satisfaisante. En effet, le sérum de chien est difficile à obtenir dans les conditions que nous avons indiquées ci-dessus. La saignée peut s'effectuer de la même manière. Une fois le chien fixé solidement sur le côté, sur une table d'opération, on peut : soit percer la veine à travers la peau après avoir assuré l'hémostase ; soit en découvrant d'abord la région jugulaire, faire la ponction de la veine à nu. Mais ce procédé barbare ne saurait être recommandé. On peut retirer sans inconvénient 250 à 300 cm³ de sang sur un chien de poids moyen.

Mais en ces conditions l'exsudation du sérum dans le bocal ne se fait pas la plupart du temps ; il faut, pour obtenir le sérum, prélever une très petite quantité de sang à l'aide d'une seringue et le répartir dans des tubes de diamètre assez petit. On voit alors rapidement surnager un sérum blanc et clair. On ne peut donc jamais l'obtenir qu'en petite quantité.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

A. Définitions

Nous avons recherché, pour certaines espèces microbiennes, comment s'effectuait la culture sur le sérum ayant subi certaines préparations qu'il nous faut indiquer ici. Nous avons à définir ce qu'on entend par : sérum inactivé, sérum coagulé, sérum gelifié, sérum formolgelifié.

On sait que l'alexine est détruite à 55° et que cette température détruit en même temps toutes les substances résistant à la chaleur (anticorps et substances bactéricides thermostables). Le sérum chauffé à 55° est dit inactivé. L'action de l'alexine et, partant, celle des anticorps normaux est abolie, mais l'action des autres substances subsiste. Le sérum réparti en tubes est mis à chauffer au bain-marie trente minutes à 55-56°, la température de l'eau étant maintenue constante et surveillée avec soin.

Le sérum reste liquide mais prend une consistance plus épaisse, il paraît légèrement sirupeux.

Le sérum a la propriété de se coaguler par la chaleur à une température de 80 à 100°, ce qui abolit toute substance thermolabile et thermostable. Les tubes sont placés inclinés dans une petite boîte plate, en cuivre, contenant de l'eau bouillante. La coagulation est quasi immédiate. Le sérum devient blanc et opaque, il présente un support solide sur lequel il est facile d'ensemencer les germes.

Si l'on veut avoir un sérum solide ayant gardé sa transpa-

rence, il faut le coaguler à une température de 68° à 70° pendant 2 à 3 heures. On utilise à cet effet, un appareil formant boîte à double paroi. Les parois sont remplies d'eau et l'intérieur de la boîte est garni d'une couche de sable sur lequel sont inclinés les tubes de sérum à coaguler. L'appareil est chauffé par une rampe à gaz disposée dessous. On recouvre le tout d'une lame de verre et l'on suit la marche de l'opération jusqu'à solidification complète. Comme pour le sérum coagulé à 80-100°, substances thermolabiles et thermostables sont détruites, mais le sérum est ici « gélifié », « gélatinisé », il reste jaune et transparent.

FORMOGÉLIFICATION DU SÉRUM

L'action du formol sur le sérum est des plus curieuses. Mélangé au sérum en faible proportion (1/500) il empêche sa coagulation et permet son mélange au bouillon et à la gélose et sa stérilisation ultérieure dans l'autoclave à 120°. A concentration plus forte, il a, au contraire, la même action que la chaleur maintenue pendant 2 ou 3 heures à 68-70°. Il provoque la gélatinisation, la gélification du sérum. Cette réaction du formol sur le sérum a été découverte par GATE et PAPA-COSTAS sur le sérum de syphilitique. Ces auteurs crurent pouvoir en faire une réaction spécifique de la syphilis.

Lorsque l'on prend un tube contenant un centimètre cube de sérum et que l'on y ajoute 111 gouttes de formol on voit dans un temps variant de 24 à 48 heures, le sérum devenir opalescent. En renversant le tube, sans que celui-ci soit bouché on constate qu'aucun liquide ne s'écoule : le sérum est pris en masse, il est gélifié. On peut l'extraire du tube, il apparaît ayant conservé la forme du récipient dans lequel il était contenu — c'est une gelée. Cette gelée présente une consistance plus ou moins grande, suivant la quantité de formol employée. Cette quantité implique aussi une durée de prise en gelée variable.

E. NICOLAS, BESSEMANS et E. LEYNES, Mlle CORDIER virent par la suite que c'était une réaction banale commune à tous les sérums. D'après NICOLAS, VIII gouttes suffisent à gélifier 50 cm³ de sérum après 60 heures à l'étuve à 37°. NICOLAS, BESSEMANS et BECKEL, BURKE ont montré que cette formogélification variait avec un grand nombre de facteurs quantité de formol, concentration des sérums, température, dilution.

S'il faut reconnaître que cette réaction est surtout sensible chez les individus malades, il est démontré qu'elle n'est pas spécifique de la syphilis (la concordance de cette réaction avec le « WASSERMANN » est d'ailleurs assez défectueuse), et que cette sensibilité s'accroît dans beaucoup d'autres états pathologiques. Ainsi, la tumeurs malignes, le parasitisme par ténia, coccidiose péritonéale, hépatique (ARMANGUE et GONZALES); les érysipèles ; la typhoïde ; la blennorragie (GATE et PAPACOSTAS); la scarlatine (COMBIESCO); la tuberculose (PANISSET et VERGE, P. COURMONT, GATE et PAPACOSTAS) ; les trypanosomiasés des bovidés (VAN SACEGHEM) ; la dourine du cheval (CERNAIANU) augmentent le pouvoir formolgélifiant du sérum. Mais cette réaction s'observe couramment pour le sérum de tous les animaux, au bout d'un temps plus ou moins long et à des concentrations en formol plus ou moins fortes. Selon ARMANGUÉ et GONZALES la réaction positive de la formolgélification serait due à la teneur du sang en globulines (dont l'augmentation est nette dans la syphilis et le cancer) et d'une façon générale est liée au « coefficient protéique » du sérum des animaux. Selon COMBIESCO, elle proviendrait d'un équilibre instable des substances colloïdales du sérum.

GATE et PAPACOSTAS se sont demandé si, dans la gélification du sérum par le formol, le gel ne « captait pas les substances susceptibles de fixer le complément dans la réaction de WASSERMANN. Tous les essais qui ont été poursuivis dans ce sens, disent-ils, n'ont pas fourni de réponse à cette question parce que l'hémolyse a toujours fait défaut, même dans les tubes témoins ne contenant pas d'antigènes ». Et les auteurs ont

été poussés à penser « qu'il fallait donc vraisemblablement incriminer l'action antihémolytique du formol. Celle-ci est certaine, ajoutent-ils, car à petite dose, le formol empêche l'action du « couple complément-de-cobaye-sérum hémolytique lapin anti mouton » sur les hématies. »

Il n'en est rien. Les expériences de NICOLAS et PANISSET, puis d'Armand DELILLE et LAUNOY tendent à prouver que le formol n'a aucune action sur l'hémolyse ni probablement sur les anticorps.

Nous avons cherché s'il ne serait pas possible de substituer, dans la préparation du sérum gélifié comme milieu de culture, l'action du formol à celle de la chaleur. Ceci revient à rechercher si l'action bactéricide du formol dans le sérum gélifié se fait encore sentir sur les espèces microbiennes. On sait que l'action inhibitrice du formol sur le développement des germes s'exerce à faible concentration.

DEVOUASSOUX étudie l'action bactéricide du formol ajouté au sang défibriné et il conclut : « 1° Le formol employé à des doses variant de 1 à 5 pour 1000 n'entrave pas le développement d'un microbe au sein d'un milieu... 2° Le formol employé suivant des concentration de 5 à 10 pour 1000 possède une propriété d'arrêt vis-à-vis du développement d'un microbe..., et d'une manière générale « qu'à des concentrations de 5 à 8 pour 1000 de formol, un microbeensemencé garde une résistance suffisante... qu'au dessous de 5 pour 1000 on doit craindre une pollution microbienne, et en dessus de 9 pour 1000 on assiste assez rapidement à une stérilisation du milieu ».

Or, la quantité de formol nécessaire pour provoquer la gélification du sérum est plus considérable.

La formolgélification était effectuée dans des tubes inclinés contenant 10 cm³ de sérum et des quantités de formol variant de X à XXX gouttes. Le sérum gélifié employé pour la culture était celui contenant le moins de formol. Nous avons observé que la quantité de formol nécessaire pour provoquer la réac-

tion n'était pas tout à fait aussi considérable que l'indiquent GATE et PAPACOSTAS (III gouttes par centimètre cube), et nous avons obtenu une gélification à peu près constante des sérums par l'addition de XXII gouttes de formol à 10 cm³ de sérum et un séjour de quatre jours à l'étuve à 37°. Ce nombre de gouttes représentait en somme dans les conditions de nos expériences, une quantité minima constante pour provoquer la formolégification.

Nous verrons que tous nos résultats ont été négatifs. Sans aucun doute, il faut l'attribuer au pouvoir inhibiteur du formol et non à l'action de l'alexine ou autres substances du sérum, qui ne sont pas détruites ici par la chaleur, et que, nous l'avons vu, le formol ne semble pas détruire. En effet, les microbes étudiés cultivaient sur le sérum frais non coagulé.

B. Observations.

I. CULTURE DU BACILLE DU ROUGET.

a) Culture en bouillon de veau peptoné.

Le bacille du Rouget se développe aisément de 15 à 45°. Ses cultures restent toujours assez grêles. En bouillon ordinaire à 37-38° apparition rapide d'une opalescence légère, la culture reste peu abondante, elle est terminée vers le quatrième jour et par la suite, il se forme un très fin précipité blanc. L'agitation du tube fait apparaître dans le liquide une série d'ondulations moirées. pH 6,8 à 8,2.

B. CULTURE SUR SÉRUMS.

Expérience 1. — (Culture avec une faible quantité de microbes, sérums vieux de sept jours. pH défectueux.)

	Cult. après 24 h.	Cult. après 48 h.
a) Sérum normal.	—	—
1° Sérum de Cheval.		
Sérum frais (pH 7,8)	+	+
Sérum inactivé	+	+
Bouillon — Sérum frais (pH 7,4).		
— 5 part. — 1 part.	+	+
— 4 — 1 —	+	+
— 3 — 1 —	+	+
— 5 — 5 —	+	+
Bouillon — Sérum inactivé.		
— 4 part. — 1 part.	+	+
— 3 — 1 —	+	+
— 5 — 5 —	+	+
Sérum gélifié.	+	+
Sérum coagulé.	+	+
2° Sérum de chèvre.		
Sérum frais (pH 7,8)	+	+
Sérum inactivé.	—	—
Sérum coagulé	—	—
Bouillon. — Sérum frais.		
— 5 part. — 5 part.	+	+
Sérum gélifié	+	+
3° Sérum de mouton.		
Sérum frais (pH 7,7)	+	+
Sérum inactivé.	+	+
Bouillon — Sérum frais.		
— 5 part. — 5 part.	+	+
b) Immunsérum homologue (pH 7,4).		
Sérum anti-rouget frais	—	—
— — formolgélifié	—	—
Sérum anti-rouget coagulé	+	+
Bouillon — Sérum anti-rouget (pH 6).		
— 4 part. — 1 part.	+	+
— 3 part. — 1 part.	+	+
— 5 part. — 5 part.	+	+
c) Immunsérums hétérologues.		
Sérum antitétanique (pH 7,6)	—	—
— — concentré.	—	—
— — purifié.	—	—
— antipesteux (pH 7,4).	—	—
— antivenimeux (pH 7).	+	—

La culture obtenue sur sérum frais est fortement agglutinée en une grosse masse déposée au fond du tube.

En bouillon-sérum frais, la meilleure culture a été obtenue avec le mélange bouillon-sérum à parties égales.

Il se forme un dépôt très abondant et seulement un léger trouble dans le reste du liquide.

La culture n'est pas meilleure en bouillon-sérum inactivé.

Sur sérum coagulé on observe le long de la strie de petites colonies grêles, blanchâtres, confluant ensuite en une très mince et étroite pellicule. Même observation sur le sérum anti-rouget coagulé et sur le sérum gélifié. La culture est d'ailleurs plus abondante sur le sérum coagulé que sur le sérum gélifié.

Il pousse agglutiné également sur le sérum frais de chèvre. Le manque de développement sur le sérum coagulé et inactivé de chèvre n'est pas compréhensible.

Très jolie culture sur le bouillon-sérum de chèvre à parties égales et sur bouillon-sérum de mouton à parties égales ; il y a un dépôt abondant et un léger trouble seulement.

La culture, au contraire, présente un très joli trouble uniforme dans le sérum inactivé de mouton. Dans le sérum frais de mouton, la culture n'est agglutinée qu'en faible partie.

Sur bouillon-sérum anti-rouget, les meilleures cultures furent observées sur bouillon-sérum à parties égales. La culture est bien supérieure à celle obtenue sur bouillon-sérum de cheval frais.

Le bacille du rouget n'a poussé que légèrement sur le sérum antivenimeux.

Expérience II. — (Bouillon de veau peptoné pH 7,6. Sérum de cheval utilisé 48 heures après la saignée. Plus grosse quantité de semence.)

	Cult. après 24 h.
	—
Sérum frais	+
— frais dilué (Sér. 1 part. Eau phys. 1 part). . .	+
— inactivé.	+
Bouillon-sérum à parties égales.	+
Sérum gélifié	+
— coagulé.	+
— formolgélifié.	—

Il pousse fortement agglutiné, collé au fond du tube dans le sérum frais. L'agglutination est beaucoup moins forte dans le sérum dilué, aussi forte dans le sérum chauffé.

Les bacilles ayant poussé agglutinés dans le sérum frais réensemencé sur bouillon normal poussent agglutinés dans ce bouillon : le trouble dans le reste du liquide ne commence à apparaître qu'au bout du huitième jour. Si l'on reprend le sérum frais dans lequel ont poussé les bacilles, celui-ci permet un développement meilleur d'une nouvelle culture de bacilles. Néanmoins, cette nouvelle culture est encore agglutinée et ne trouble jamais le milieu.

Le mélange bouillon-sérum de cheval à parties égales ne nous a pas donné un développement beaucoup supérieur à celui du bouillon ordinaire. Il faut dire que notre bouillon de veau se prêtait parfaitement à la culture du bacille. Contrairement à l'expérience I, le sérum gélifié a fourni une meilleure culture que le sérum coagulé.

Nous résumons ci-dessous les valeurs comparées du développement, estimées à l'œil, du bacille dans les différents milieux, au bout du quatrième jour de culture. C'est en effet au bout de ce temps que nos cultures étaient les plus abondantes.

Culture en bouillon	4
— sérum frais.	2
— — dilué.	1
— — inactivé	3
— bouillon-sérum	4
— sérum frais réensemencé	3

Il faut remarquer que, dans l'expérience n° 1 le meilleur développement avait été obtenu dans le mélange bouillon-sérum anti-rouget bien que le milieu fut trop acide de beaucoup (pH 6).

Dans l'expérience n° 1, nous n'avons pas réussi à cultiver le bacille sur l'immunsérum pur. Ceci est dû, semble-t-il, à la faible quantité de semence employée, comme l'avait déjà remarqué VOGES. Nous avons obtenu ultérieurement de belles cultures du bacille dans l'immunsérum pur.

Donc, comme l'ont déjà remarqué MESNIL, BRIDÉ et JOUAN, le sérum anti-rouget exerce une action favorisante très nette sur la culture du bacille.

II. CULTURE DE LA BACTÉRIDIE CHARBONNEUSE.

a) Culture en bouillon de veau peptoné.

La bactéridie charbonneuse pousse entre + 14° et + 43°. Température optima : 35°. pH optimum 7,2, se développe entre pH 6 et pH 8,5.

Au bout de quelques heures apparaissent de légers flocons puis, ces flocons s'épaississent, deviennent cohérents et tombent au fond du vase ; le bouillon reste clair.

b) Culture sur sérums.

Expérience 1.

	Cult. après 24 h.	Cult. après 48 h
a) Sérum normal.	—	—
1° Sérum de Cheval.		
Sérum frais.	—	—
— inactivé. Tube 1	—	—
— — Tube 2	+	+
Bouillon. — Sérum frais (pH 7,2).		
— 5 part. — 1 part.	+	+
— 4 — — 1 —	+	+
— 3 — — 1 —	+	+
— 5 — — 5 —	+	+
Bouillon — Sérum inactivé.		
— 4 part. — 1 part.	+	+
— 3 — — 1 —	+	+
— 5 — — 5 —	+	+
Sérum gélifié	+	+
— coagulé	+	+
— formogélifié.	—	—
2° Sérum de Veau (pH 7,6).		
Sérum frais.	—	—
— inactivé.	—	+
— formogélifié	—	—
3° Sérum de Mouton.		
Sérum frais.	—	+
— inactivé	+	+
— gélifié	+	+
Bouillon — Sérum frais à part égale.	—	—
4° Sérum de chèvre.		
Sérum frais	—	+
— inactivé.	+	+
— coagulé	+	+
— gélifié	+	+
Bouillon — Sérum frais.		
— 3 part. — 1 part.	+	+
— 5 — — 5 —	+	+
5° Sérum de Coq.		
Sérum frais	+	+
b) Immunsérum homologue (pH 7,4).		
Sérum anticharbonneux frais	—	—
— — coagulé.	+	+
— — formogélifié.. . . .	—	—

		Cult.		Cult.	
		après 24 h.		après 48 h.	
		—		—	
Bouillon	—	Sérum anticharbonneux (pH 6).			
—	4 part.	—	1 part.	+	+
—	3 —	—	1 —	+	+
—	5 —	—	5 —	+	+
c) Immunsérums hétérologues.					
Sérum antivenimeux.		—		—	
— antipesteux.		—		—	
— antitétanique		—		—	
— antitétanique concentré		—		—	

Sur sérum de cheval:

La culture obtenue sur bouillon ordinaire (pH 8,2) était très grêle en précipité sans échevaux.

Meilleure culture sur les mélanges bouillon-sérum frais. La plus belle fut obtenue avec le mélange à parties égales. Toutefois, elle était également précipitée et sans échevaux. La culture obtenue sur un des deux tubes contenant le sérum inactivé était totalement agglutinée en amas condensés au fond du tube.

Sur bouillon-sérum inactivé le meilleur développement est apparu avec le mélange : bouillon 3 parties, sérum 1 partie. Le développement est supérieur à celui obtenu sur bouillon sérum frais à parties égales. La bactériodie pousse très bien sur le sérum coagulé et gélifié. Il se forme une strie d'un blanc mat qui devient grisâtre au bout de quelques jours et liquéfie en partie le sérum.

Sur sérum de veau :

La culture sur sérum inactivé obtenu en 48 heures est nettement agglutinée.

Sur sérum de mouton :

Très légère culture seulement sur sérum frais en 48 heures. Le sérum frais de mouton paraît donc exercer une action empêchante sur le développement de la bactériodie puisque les cultures sur bouillon-sérum frais sont restées stériles.

Sur sérum de chèvre :

Légère culture agglutinée en 48 heures sur sérum frais. Le développement sur bouillon sérum est également très faible. Culture supérieure sur sérum gelifié que sur sérum coagulé.

Sur sérum de coq, excellent développement.

Nous verrons plus loin que nous avons obtenu un développement sur le sérum frais de cheval, ce que nous n'avons pu avoir dans l'expérience I.

Le développement, incontestablement, de beaucoup le meilleur est celui obtenu sur bouillon sérum anticharbonneux à parties égales. Pourtant l'acidité du milieu était de pH 6.

Expérience II.

	Cult. après 24 h.
Sérum frais.	+
— frais dilué (Sér. 1 part. Eau phys. 1 part).....	+
— inactivé.	+
Bouillon — Sérum à parties égales	+
Sérum gelifié.	+
— coagulé	+
— formolgelifié	—
— anticharbonneux pur	+
— — + sérum frais (alèxine),	+
Bouillon-Sérum anticharbonneux à parties égales....	+
— — + sérum frais.....	+

Il pousse agglutiné dans le sérum frais, le développement est excellent en sérum dilué. Les bactériidies ayant poussé agglutinées dans le sérum frais, réensemencées sur bouillon normal poussent agglutinées dans ce bouillon. Les bactériidies se sont développées lentement mais en jolis échevaux dans le sérum anticharbonneux pur, réensemencées sur bouillon normal elles ont poussé très lentement, très fortement agglutinées en une véritable pelote, qui, d'abord très petite, s'est dissociée

vers le quatrième jour pour donner au huitième jour une très belle culture. Les bactériidies provenant de la culture en sérum anticharbonneux + sérum frais ont repoussé plus vite que celles réensemencées à partir du sérum anticharbonneux pur. Le développement est d'ailleurs meilleur en milieu sérum anticharbonneux + sérum frais qu'en sérum anticharbonneux pur.

Dans le sérum de cheval inactivé une partie de la culture est agglutinée, l'autre partie en échec dans le reste du liquide.

Nous résumons ci-dessous les valeurs comparées du développement, estimées à l'œil, de la bactériodie dans les différents milieux au bout du quatrième jour de culture (c'est en effet au bout de ce temps que nos cultures étaient les plus abondantes).

Culture en bouillon	3
— sérum frais	1
— — dilué	5
— — inactivé	2
— bouillon-sérum frais	3
— — anticharbonneux	15
— — — + sérum frais	13

L'action favorisante du sérum anticharbonneux est encore ici excessivement nette. Surtout dans cette expérience où la culture en bouillon-sérum frais n'était pas supérieure à celle obtenue en bouillon de veau ordinaire. La culture obtenue présentait en tous points les caractères observés par NICOLLE et CÉSARI.

A quelque concentration de formol que ce soit, nous n'avons jamais pu obtenir de culture sur sérum formol-gélinifié. KENGRAGSAT (*Thèse de Paris* 1926) a étudié parfaitement la question et aboutit aux mêmes conclusions.

Il est intéressant de noter qu'il nous a été très difficile d'obtenir la formol-gélinification du sérum de veau. Nous ne l'avons réussie en fin de compte qu'avec une forte proportion de

formol (XXXVI gouttes pour 10 cm³), un long séjour à l'étuve et sur un seul échantillon de sérum de veau.

III. CULTURE DU BACILLE DE PREISZ-NOCARD.

On sait que le bacille de PREISZ-NOCARD est très voisin du bacille diphtérique. Le sérum antidiphtérique a d'ailleurs été essayé comme moyen curatif dans les maladies des animaux dues au PREISZ-NOCARD. Aussi, nous avons étudié l'action du sérum antidiphtérique sur le développement du bacille de PREISZ-NOCARD. On sait que le sérum antidiphtérique est antitoxique, n'est pas bactéricide, ne renferme pas de sensibilisatrices. Il possède faiblement et d'une façon très inconstante la propriété agglutinante.

a) Culture sur bouillon de veau peptoné.

Le bacille se développe irrégulièrement à la température du laboratoire et de préférence à 37-38°. Il pousse sur les milieux de culture usuels ; les milieux albumineux sont très favorables. La réaction du milieu doit être légèrement alcaline (ph 7,4).

Sur bouillon de veau peptoné, développement de petits grains blanchâtres irréguliers se déposant sur les parois et dans le fond du tube. Le bouillon ne se trouble pas. Notre échantillon donnait un voile chagriné, épais et résistant

b) Culture sur sérums.

Expérience I.

		Cult. après 24 h.	Cult. après 48 h.
a) Immunsérum homologue (pH 7,4).		—	—
Sérum antidiphtérique :	Tube 1	+	+
— — — — —	Tube 2	—	—
— — — — —	formolgélifié. . . .	—	—
— — — — —	concentré : tube 1	+	+
— — — — —	— tube 2	—	—

			Cult. après 24 h.	Cult. après 48 h.
Bouillon	—	Sérum antidiphthérique (pH 7,6).		
—	3 part.	— 1 part.	+	+
—	5 —	— 5 —	+	+
Bouillon	—	Sérum antidiphthérique concentré.		
—	3 part.	— 1 part.	+	+
—	5 —	— 5 —	+	+
b) Immunsérums hétérologues.				
Sérum antivenimeux.			+	+
— antipesteux			—	—
— antitétanique concentré			—	—
— — purifié.			—	—

Le bacille pousse en dépôt, sans voile, sur sérum antidiphthérique concentré à parties égales et sur le sérum antivenimeux. Dans les autres milieux constitués par le mélange bouillon-sérum antidiphthérique on obtient un très joli voile. Ce voile forme une dentelle légère sur le sérum antidiphthérique concentré pur. La meilleure culture est obtenue sur bouillon-sérum antidiphthérique concentré à raison de bouillon 3 parties, sérum 1 partie. La culture est plus abondante en bouillon-sérum antidiphthérique (ordinaire) à parties égales que dans le même mélange au tiers.

Expérience II.

	Cult. après 24 h.
Sérum frais.	+
— dilué (Sér. 1 part. Eau phys. 1 part.)	+
Bouillon-sérum à parties égales	+
Sérum coagulé	+
— formolgélifié	—
— antidiphthérique.	+
— — gélifié.	+
— — + sérum frais	+
Bouillon-sérum antidiphthérique	+
— — + sérum frais.	+

Il pousse sans voile, en petits grains se déposant sur les parois et en une sorte de purée au fond du tube dans les milieux suivants :

Sérum frais, sérum antidiphthérique pur, sérum antidiphthérique + sérum frais.

Tous les autres milieux ont permis la formation d'un voile plus ou moins développé, mais les cultures sont partout plus abondantes dans le fond du tube. Sur sérum antidiphthérique gélifié il se développe en surface sous l'aspect d'une véritable dentelle.

Les bacilles provenant d'une culture en sérum frais repoussent sur bouillon normal au fond du tube sans voile. Les bacilles provenant de la culture en sérum antidiphthérique ne se développent qu'à partir du huitième jour sur bouillon normal et uniquement au fond du tube quelques grains seulement étant déposés sur les parois.

Nous résumons ci-dessous les valeurs comparées du développement, estimées à l'œil, du bacille dans les différents milieux au bout du quatrième jour de culture : c'est en effet au bout de ce temps que nos cultures étaient les plus abondantes.

Bouillon de veau peptoné	5
Sérum frais	1
— dilué	2
Bouillon-sérum à parties égales	5
— antidiphthérique à parties égales	7
— « » + sérum frais	4

Le sérum antidiphthérique exerce donc une action favorisante nette sur le développement du bacille de PREISZ-NOCARD. Nous ne croyons pas qu'il soit possible d'assimiler à une agglutination, dans le cas de ce bacille, sa culture en dépôt au fond des tubes.

Les bacilles extraits de la culture en sérum antidiphthérique + sérum frais (alexine) repoussent facilement en bouillon ordinaire.

IV. CULTURE DU BACILLE DYSENTÉRIQUE DE SHIGA.

Le sérum antidysentérique employé est un sérum antitoxique ne possédant pas de propriétés agglutinantes.

a) Culture sur bouillon de veau peptoné.

Il pousse sur les milieux de culture ordinaires, de réaction alcaline (pH, 7,4). La température optima est 37°. Il se développe entre 10° et 40°. La culture devient apparente vers la sixième heure ; au bout de vingt-quatre heures il existe un trouble uniforme avec ondes moirées puis il se forme un dépôt glutineux en même temps que les couches supérieures du bouillon s'éclaircissent.

b) Culture sur sérums.

Expérience I :

	Cult. après 24 h.	Cult. après 48 h.
a) Immunsérum homologue (pH 7,4)	—	—
Sérum antidysentérique	—	+
— — — formol-géliné	—	—
Bouillon — Sérum antidysentérique (pH 7,6).		
— 3 part. — 1 part.	+	+
— 5 — — 5 —	+	+
b) Immunsérums hétérologues.		
Sérum antitétanique	—	—
— antipesteux	—	—
— antidiphthérique concentré	—	—

Les cultures ont l'aspect de cultures en bouillon normal. La plus belle est obtenue avec le milieu bouillon-sérum antidysentérique au tiers.

Expérience II :

	Cult. après 24 h.
Sérum frais	+
— dilué (Sér. 1 part., Eau phys. 1 part.)	+
— inactivé	+

	Cult. après 24 h.
Bouillon-sérum à parties égales	+
Sérum antidysentérique	—
— — + sérum frais	+
Bouillon-sérum antidysentérique + sérum frais	+
Sérum formol-gélifié	—

Le développement s'effectue dans tous les milieux au fond des tubes sans agglutination et sans trouble du milieu, sauf pour le sérum dilué. Si on reprend la totalité du sérum antidysentérique pur ayant étéensemencé et qu'on la mélange dans un tube de bouillon de veau ordinaire, les bacilles qui ne s'étaient pas développés dans le sérum antidysentérique pur cultivent dans le bouillon. Mais le développement n'est appréciable qu'au huitième jour. Les bacilles extraits de la culture en sérum frais et en sérum antidysentérique + sérum frais se développent sur bouillon ordinaire en dépôt au fond du tube.

On remarquera que l'alexine semble favoriser le développement du bacille sur son immunsérum homologue. Signalons toutefois qu'il s'agit d'un sérum antitoxique.

Nous résumons ci-dessous les valeurs comparées du développement, estimées à l'œil, du bacille dans les différents milieux, au bout du quatrième jour de culture. C'est en effet au bout de ce temps que nos cultures étaient les plus abondantes.

Culture en bouillon	4
— sérum frais	1
— — dilué	2
— — inactivé	2
— bouillon-sérum	6
— — antidysentérique	10
— — — + sérum frais	6

L'action favorisante du sérum antidysentérique sur le bacille de Shiga n'est pas niable.

V. CULTURE DU STREPTOCOQUE, STAPHYLOCOQUE
ENTÉROCOQUE, MÉNINGOCOQUE A

Nous avons réuni dans une même étude des germes qui présentent au point de vue immunologique des caractères spéciaux. Dépourvus en grande partie de propriétés toxiques leur agressivité se manifeste par une action bactérienne pure. Les caractères généraux de leurs propriétés pathogènes sont : soit l'inflammation banale, soit des suppurations franches. La même complexité antigénique les caractérise, ils constituent de véritables « mosaïques d'antigènes ». Leurs races sont nombreuses et plus ou moins facilement dissociées. L'organisme semble surtout répondre à leur introduction par le « choc » et la leucocytose.

Ces diverses raisons nous ont fait étudier dans le même paragraphe l'aspect de leur culture sur sérums normaux et leur développement réciproque sur les immunsérums de chacun d'entre eux.

a) Culture sur bouillon de veau peptoné.

1. Streptocoque. — Il cultive entre 20 et 46°, température optima 36 à 38°. En milieu de culture rigoureusement neutre ou légèrement alcalin, certains streptocoques peuvent pousser cependant sur les milieux légèrement acides. pH optimum, 6,2 à 7.

Le streptocoque ne trouble pas le bouillon, à 37° en 6 à 10 heures il produit sur les parois du tube un léger dépôt floconneux adhérent, puis ces petits flocons deviennent rapidement plus volumineux, prennent l'aspect de grains de mie de pain, tombent au fond du vase et y forment un dépôt grisâtre assez abondant. Quand on agite le tube, les grains flottent séparément dans le liquide.

2. Staphylocoque. — Il cultive entre 10 et 44°, température optima 35 à 37°. pH optimum, 6,2 à 7.

A 37°, trouble en 12 à 24 heures, puis précipité blanc abondant, le bouillon restant trouble.

3. *Entérocoque*. — Il cultive à la température ordinaire. Température optima, 36 à 37°, pH optimum, 6.

Trouble avec dépôt au bout de 24 heures, puis le liquide s'éclaircit plus ou moins rapidement, et il se forme un abondant dépôt muqueux blanchâtre qui s'élève en vrille dans le bouillon sans se désagréger quand on agite le tube.

4. *Méningocoque*. — Il se développe aisément sur les milieux usuels mais seulement après plusieurs passages sur milieu albumineux. Température optima, 37 à 38°. pH optimum, 7.3.

Trouble avec dépôt de quelques grumeaux ténus au fond du tube, puis, vers le troisième jour, apparaît un voile grisâtre, mince et fragile.

b) Culture sur sérums.

Expérience I

Nous avons résumé dans le tableau ci-après le résultat des cultures de ces quatre microbes sur leur immunsérum spécifique et sur les immunsérums des autres germes avec lesquels on peut leur trouver une certaine analogie, et sur le sérum antipneumococcique. Nous avons ajouté le résultat des cultures obtenues sur les autres immunsérums hétérologues déjà étudiés pour les germes précédents.

Streptocoque. — Il ne donne qu'une légère culture au bout de 48 heures, sur son immunsérum spécifique. La culture est plus belle sur le sérum antiméningococcique. Le meilleur développement de beaucoup supérieur à celui observé dans le bouillon ordinaire, se manifeste sur le milieu bouillon-sérum antistreptococcique à parties égales. Jamais d'agglutination.

Staphylocoque. — Légère culture au bout de 48 heures sur le sérum antistreptococcique. Culture moins abondante en bouillon-sérum antistreptococcique qu'en bouillon ordinaire.

Entérocoque. — Il semble pousser agglutiné lentement dans

EXPÉRIENCE I

	Streptocoque		Staphylocoque		Entérocoque		Méningocoque A	
	Culture après: 24 h.	48 h.	24 h.	48 h.	24 h.	48 h.	24 h.	48 h.
Immunosérum spécifique	—	+	—	—	—	—	—	—
— formoléifié	—	—	—	—	—	—	—	—
Bouillon-immunosérum spécifique	—	—	—	—	—	—	—	—
3 part. 1 part.	+	+	—	—	+	+	+	+
5 part. 5 part.	+	+	—	—	+	+	+	+
Sérum antistreptococcique	—	—	—	—	—	—	—	—
— méningococcique	+	+	—	—	+	+	—	+
— pneumococcique	—	—	—	—	—	—	—	—
Bouillon-sérum antistreptococcique	—	—	—	—	—	—	—	—
3 part. 1 part.	—	—	+	+	—	—	—	—
5 part. 5 part.	—	—	—	+	—	—	—	—
Autres immunosérums hétérologues:								
Sérum antitétanique ordinaire	—	—	—	—	—	—	—	—
— — purifié	—	—	—	—	—	—	—	—
— — concentré	—	—	—	—	—	—	—	—
— antivenimeux	—	+	+	+	+	+	+	+
— antipesteux	—	+	—	—	—	—	—	—
— antidysentérique	—	—	—	+	+	+	+	+

le sérum antistreptococcique plus rapidement et mieux dans le sérum antiméningococcique.

Méningocoque A. — La culture peu abondante dans le tube témoin de bouillon ordinaire est au contraire excessivement riche dans le mélange bouillon-sérum antiméningococcique au tiers. Il pousse agglutiné dans le sérum antipneumococcique.

Expérience II

Streptocoque. — Culture maigre en sérum frais. Il pousse bien sur les différents immunsérums. La présence d'alexine n'empêche pas son développement dans les sérums antistreptococcique et antipneumococcique. Extraits des immunsérums où ils ont poussé, les streptocoques repoussent sur bouillon ordinaire, mais au sixième jour seulement. Seul le streptocoque cultivé sur le sérum antiméningococcique repousse mal. Les autres forment dans le bouillon ordinaire où ils ont été repiqués des dépôts très denses difficiles à désagréger.

La meilleure culture a été obtenue sur bouillon-sérum antistreptococcique. Après culture en sérum frais, repiquage facile en bouillon. Légère agglutination dans tous les milieux de culture.

Staphylocoque. — Culture maigre en sérum frais, meilleure en sérum dilué. Développement considérable sur sérum antiméningococcique pur. Le meilleur développement est observé sur bouillon-sérum antiméningococcique à parties égales. Les staphylocoques extraits de tous les milieux où ils ont été cultivés repoussent sans difficulté sur le bouillon ordinaire.

Entérocoque. — Culture maigre en sérum frais, guère meilleure en sérum inactivé. Pousse normalement sur tous les milieux, c'est-à-dire en un culot très adhérent au fond du tube et laissant échapper des filaments muqueux plus ou moins longs selon le milieu. L'immunsérum pur qui lui convient le mieux (parmi ceux étudiés) est le sérum antiméningococcique. Dans les milieux bouillon-immunsérum la meilleure culture est fournie par le mélange bouillon-sérum antipneumococcique. Après

culture en sérum frais, il repousse sur bouillon ordinaire, mais la culture ne devient nette qu'au 4^e jour. L'expérience II n'a pas porté sur le méningocoque A, le tableau ci-après résume les résultats obtenus dans l'expérience II.

Notons que l'introduction du microbe dans un immunsérum quelconque était suivie de l'immobilisation de celui-ci dans les couches supérieures du sérum. Puis le microbe allait se déposer sur les parois du tube ou tomber dans le fond. Le même phénomène se produisait mais d'une façon moins nette dans les milieux bouillon-immunsérum.

Nous résumons ci-dessous les valeurs comparées du développement, estimées à l'œil, des microbes dans les différents milieux au bout du quatrième jour de culture. C'est en effet au bout de ce temps que nos cultures étaient les plus abondantes.

	Strept	Staph	Ent
Bouillon ordinaire	3	2	5
Sérum frais.	1	1	1
— dilué.	2	2	2
Bouillon-sérum à parties égales	3	4	3
— — antistreptococcique	7		12
— — antipneumococcique	5	7	15
— — antiméningococcique.	4	9	10
— — antistreptococcique + sérum frais..	7		

Parmi les microbes que nous venons d'étudier sur les immunsérums choisis : le streptocoque a un développement nettement favorisé par son immunsérum. L'entérocoque est favorisé par le sérum antipneumococcique et le staphylocoque par le sérum antiméningococcique.

Remarquons que les sérums employés représentent des sérums antimicrobiens de propriétés agglutinantes variables.

La souche de streptocoques employée dans l'expérience I n'était pas la même que celle étudiée dans l'expérience II. Ceci explique que l'agglutination du microbe ne se soit pas manifestée dans l'expérience I, alors qu'elle fut constante pour tous les milieux dans l'expérience II.

VI. CULTURE DU VIBRION SEPTIQUE, *B. HISTOLYTICUS*

B. PERFRINGENS, *B. OEDEMATIENS*

Etant donné leurs nombreux caractères communs, nous avons réuni dans ce même paragraphe, l'étude de la culture de quelques microbes anaérobies sur les immunsérums spécifiques et sur les immunsérums des germes voisins.

a) Culture sur bouillon de veau peptoné.

1. *Vibron septique*. — Il pousse à une température de 15° à 41°. pH optimum 7 à 7,5. A 37° apparition d'un trouble marqué vers la 12^e ou 20^e heure ; bientôt le bouillon s'éclaircit et il se forme un dépôt au fond du tube. Le bouillon additionné de liquide d'ascite donne de très riches cultures.

2. *B. Histolyticus*. — Température optima, 37°. pH, 6 à 8,9. La culture a le même aspect que celle du vibron septique.

3. *B. Perfringens*. — Température optima, 37°. pH optimum, 7,6 à 7,8. Trouble rapide puis clarification et dépôt floconneux peu abondant.

4. *B. Oedematiens*. — Mêmes caractères de culture, dépôt abondant.

Nous avons cultivé ces microbes anaérobies sur milieux constitués par le mélange à parties égales de bouillon de veau peptoné et de liquide d'ascite.

Nous avons utilisé pour leur culture le procédé de LEGROS. Le bouillon est recouvert d'une couche de 15 à 20 millimètres d'huile de vaseline et les tubes stérilisés à l'autoclave à 120°. Le liquide d'ascite est ensuite ajouté aseptiquement.

b) Culture sur sérums.

Expérience I :

Les milieux albumineux sont favorables à la culture des anaérobies. Le sérum en particulier doit donc donner de riches cultures soit pur, soit additionné au bouillon.

Toutefois, selon WEINBERG et GINSBOURG, le sérum normal renfermerait des anticorps spécifiques vis-à-vis du *B. Perfringens*.

EXPÉRIENCE I

	Culture après 24 h.	Vibron Septique	Bacillus Histolyticus		Bacillus Perfringens		Bacillus Oedematiens	
			24 h.	48 h.	24 h.	48 h.	24 h.	48 h.
Immunosérum spécifique		+	—	—	+	—	—	—
Bouillon-immunosérum spécifique		+	—	—	+	+	+	+
3 part. 1 part.	+	+	—	—	+	+	+	+
5 part.	+	+	—	—	+	+	+	+
Sérum antigangreneux	—	+	—	+	—	—	—	—
Bouillon-sérum antigangreneux à parties égales	+	+	—	—	+	+	+	+
Sérum antigangreneux + sérum frais de cheval	—	+	—	+	—	—	—	—
Sérum antiperfringens	—	+	+	+	—	—	—	—
— antihistolytique.	+	+	—	—	—	—	—	—
— antisporegènes	+	+	+	+	+	+	+	+
— antioedematiens	—	—	—	—	—	—	—	—
— antivibron septique	—	—	—	—	—	—	—	—

PETTERSON et BERGMAN ont vu que le *b. Perfringens* était sensible à l'action des substances lytiques thermolabiles du sérum normal (α -lysines) alors qu'au contraire, le sérum n'a aucune action sur le vibrion septique. Les autres anaérobies seraient sensibles à l'action de substances thermostables (β -lysines). Nous verrons que l'observation des cultures que nous avons obtenues est en rapport avec cette conception.

Nous avons résumé dans le tableau ci-joint le résultat des cultures de ces anaérobies sur leurs immunsérums spécifiques et les immunsérums des germes voisins.

Vibrion septique. — Il se développe en somme dans tous les immunsérums dans lesquels nous l'avons cultivé. Le milieu bouillon-sérum antivibrioseptique ne semble pas être beaucoup plus favorable que le milieu bouillon-liquide d'ascite.

B. Histolyticus. — Nous n'avons obtenu qu'un faible développement dans le milieu bouillon-sérum antihistolyticus au tiers et dans le milieu bouillon-sérum antigangréneux. Le sérum frais ajouté au bouillon-sérum antigangréneux n'interrompt pas le développement du microbe. Si l'on augmente dans le bouillon la quantité de sérum antihistolyticus ou antigangréneux, le développement cesse.

B. Perfringens. — Développement normal sur tous les milieux.

B. OEdematiens. — Le développement est nettement supérieur sur bouillon-sérum anticedematiens.

Expérience II :

Nous avons résumé dans le tableau ci-après le résultat des cultures effectuées. L'étude n'a pas porté sur le *b. OEdematiens*:

Vibrion septique. — Cultive mal sur les sérums antigangréneux, antisporogènes, antiperfringens. Cultive bien sur les autres. La présence d'alexine n'interrompt pas le développement. Cultive très bien sur sérum frais. Les vibrions extraits des cultures en sérum frais et immunsérums repoussent facile-

EXPÉRIENCE II

	Culture après:	Vibrio Septique	Bacillus Histolyticus		Bacillus Perfringens	
		24 h.	24 h.	24 h.	24 h.	24 h.
Sérum frais.		+	+	+	+	+
— dilué		+	+	+	+	+
— inactivé		+	+	+	+	+
Bouillon-sérum à parties égales		+	+	+	+	+
Immunosérum spécifique		+	+	+	+	+
— — — + sérum frais.		+	+	+	+	+
Sérum antitangréneux		+	+	+	+	+
— antiporogènes.		+	+	+	+	+
— anti-Perfringens.		+	+	+	+	+
— anti-Vibrio septique		+	+	+	+	+
— anti-Histolyticus.		+	+	+	+	+
— anti-Oedematis.		+	+	+	+	+
— antitangréneux + sérum frais		+	+	+	+	+
— antiporogènes + sérum frais		+	+	+	+	+
— anti-Vibrio septique + sérum frais		+	+	+	+	+
— anti-Histolyticus + sérum frais		+	+	+	+	+
— anti-Oedematis + sérum frais		+	+	+	+	+
Bouillon-sérum antitangréneux		+	+	+	+	+
— — anti-porogènes.		+	+	+	+	+
— — anti-perfringens		+	+	+	+	+
— — anti-vibrio septique.		+	+	+	+	+
— — anti-Histolyticus		+	+	+	+	+
— — anti-Oedematis.		+	+	+	+	+
— — antitangréneux + sérum frais		+	+	+	+	+
— — anti-porogènes + sérum frais		+	+	+	+	+
— — anti-perfringens + sérum frais		+	+	+	+	+
— — anti-vibrio septique + sérum frais		+	+	+	+	+
— — anti-Histolyticus + sérum frais		+	+	+	+	+
— — anti-Oedematis + sérum frais		+	+	+	+	+

ment sur le milieu bouillon-liquide d'ascite, mais au bout du troisième jour seulement et le développement se manifeste d'abord par un dépôt assez condensé que l'on ne peut cependant assimiler à une agglutination. Le vibron extrait du sérum frais repousse le plus rapidement. L'alexine semble favoriser le développement du microbe dans les milieux bouillon-immunsérum. Le meilleur développement est obtenu pour le vibron septique sur le milieu bouillon-sérum antisporegènes + sérum frais.

B. Histolyticus. — Ne pousse que très légèrement sur sérum frais et sur sérum antisporegènes et antiperfringens. L'introduction de sérum frais dans le sérum antioedematiens empêche son développement. Si l'on reprend le sérum sur lequel ont poussé les bacilles et qu'on y cultive de nouveaux bacilles, la culture est nettement meilleure que celle obtenue sur sérum normal n'ayant pas subi l'action de ces bacilles. Il pousse lentement mais un peu plus abondamment en sérum inactivé. Contrairement au vibron septique, le repiquage sur bouillon-liquide d'ascite, à partir des cultures faites sur immunsérums et sur sérum frais, donne un développement plus lent pour les bacilles ensemencés en sérum frais. L'aspect de cette culture repiquée est semblable à celui observé pour le repiquage du vibron septique.

C'est parmi les anaérobies le *b. Histolyticus* qui repousse le moins bien et le plus lentement sur milieu ordinaire après avoir subi l'action des différents sérums.

B. Perfringens. — Très mauvais développement sur sérum frais meilleur sur sérum inactivé, meilleur également sur le sérum où ont déjà cultivé des bacilles de la même espèce. Il pousse bien sur les différents immunsérums étudiés et surtout sur le sérum antioedematiens. La présence de sérum frais mélangé soit aux immunsérums purs, soit au mélange bouillon-immunsérum, n'interrompt pas la culture. Extrait d'une culture sur immunsérum ou sur sérum frais, il repousse parfaitement bien sur bouillon-liquide d'ascite, mais, comme les pré-

cédents, avec un léger retard. Des trois anaérobies étudiées, c'est lui qui repousse le mieux après avoir subi l'action des différents sérums.

Nous résumons ci-dessous les valeurs comparées du développement, estimées à l'œil, des bacilles dans les différents milieux au bout du quatrième jour de culture. C'est en effet au bout de ce temps que nos cultures étaient les plus abondantes.

Au point de vue de la culture sur sérum normal, il est très net que le *b. Histolyticus* et le *b. Perfringens* poussent mieux sur sérum inactivé que sur sérum frais, en effet, d'après PETERSON, comme nous l'avons vu, leur manque de développement serait dû à des substances thermolabiles. Ils poussent également mieux sur sérum normal ayant déjà contenu des bacilles de la même espèce. Tout se passe donc comme si les premiers germes avaient absorbé la substance inhibitrice.

L'action favorable du sérum frais sur le développement du vibron septique en milieu bouillon-immunsérum s'explique par la prédilection de ce vibron pour le sérum sanguin. Il faut remarquer que nous sommes en présence de sérums à propriétés surtout antitoxiques.

Nous avons observé pour ces trois microbes anaérobies les mêmes phénomènes d'immobilisation des germes introduits dans un milieu renfermant un immunsérum (comme nous l'avons vu pour le groupe des germes étudié précédemment).

Comme précédemment, les cultures provenant de germes ayant subi l'action des immunsérums prenaient le même aspect que les cultures en milieu contenant l'immunsérum. C'est-à-dire que leur développement semblait s'amorcer au fond du tube. Nous avons déjà dit qu'il ne fallait pas voir là un phénomène d'agglutination. Remarquons que la culture du vibron septique est favorisée par le sérum antiperfringens. La culture de *b. Histolyticus* et de *b. Perfringens* l'est, au contraire, par le sérum antiœdématisans.

En résumé, les microbes étudiés poussent tous sur le sérum normal frais de différents animaux et du cheval, en particulier.

Culture en

Bouillon-liquide d'ascite	Vibron	Bacillus	Bacillus	
Sérum frais.	Septique	Histolyticus	Perfringens	
— dilué	1	2	1	1
— inactivé	4	1	1	1
Bouillon-sérum frais.	3	1	1	1
— anti-sporogènes.	4	2	4	4
— anti-perfringens.	6	6	6	6
— anti-vibron seplique	6	7	6	6
— antigangréneux	4	6	6	6
— anti-œdématis.	3	7	6	6
— anti-histolyticus	6	8	7	6
— anti-sporogènes + sérum frais	6	4	7	7
— anti-perfringens + sérum frais.	7	5	6	6
— anti-vibron septique + sérum frais.	7	4	7	7
— anti-gangréneux + sérum frais	6	7	7	7
— anti-œdématis + sérum frais	6	7	7	7
— anti-histolyticus + sérum frais	5	5	5	5

Le sérum, néanmoins, constitue un mauvais milieu de culture, sauf pour le vibrion septique, nous l'avons dit. Cette action inhibitrice du sérum semble être liée à des substances thermostables et thermostables susceptibles d'être absorbées en quelque sorte, par les germes et de ne plus exercer leur action par la suite.

Les microbes étudiés poussent également, plus ou moins bien, sur leurs immunsérums homologues et hétérologues.

Pour tous les germes étudiés, sauf toutefois les anaérobies, l'immunsérum spécifique ajouté au bouillon exerce une action favorisante sur le germe spécifique. L'immunsérum hétérologue semble exercer également une action favorisante sur le germe le plus voisin de celui ayant produit cet immunsérum.

L'action favorisante d'un immunsérum antitoxique sur le microbe produisant le poison est également nette (sauf toujours pour les anaérobies).

Un microbe repousse sur un bouillon ordinaire comme il poussait sur un milieu (favorable ou défavorable) dont il a été extrait. Ce caractère de la culture, semblable à la culture précédente, ne dure d'ailleurs que peu de temps.

L'alexine ne semble pas avoir d'action inhibitrice sur le développement des germes en milieu contenant l'immunsérum spécifique. Au contraire, elle semble parfois (ou le sérum qui la contient) avoir une action favorisante. Ceci est net pour la culture des anaérobies.

Les microbes anaérobies semblent être plutôt favorisés dans leur développement par des immunsérums hétérologues voisins.

On peut s'étonner de ce que, dans l'expérience I nous ayons étudié l'action de sérums hétérologues tels que sérum antitétanique, antipesteux, etc... Nous avons voulu utiliser ces sérums que nous possédions et nous comptions avoir un développement microbien sur tous. En ce cas, il aurait pu être intéressant de voir si les sérums antitoxiques purifiés, c'est-à-dire contenant une moins grande quantité de protéine étaient moins

favorables à la culture que les sérums antitoxiques ordinaires, non débarrassés de leurs protéines. Nos résultats ont été négatifs puisqu'aucun d'eux n'a fourni de culture. Seul, cependant le sérum antivenimeux, même avec une faible quantité de semence, a permis le développement de tous les microbes que nous avonsensemencés sur lui. Nous ne savons comment interpréter ce fait.

La bactéridie charbonneuse qui n'avait poussé ni en sérum pauvre en alexine, ni en sérum inactivé, dans l'expérience I, a poussé ensuite sur sérum frais riche en alexine et sur sérum inactivé. Ceci tient, vraisemblablement, à la petite quantité de semence employée dans l'expérience I. Nous attribuons à la même cause le manque de développement de la bactéridie charbonneuse, du bacille du rouget et du *b. Histolyticus* observé dans l'expérience I sur l'immunsérum spécifique, puisque, dans l'expérience II ces microbes se sont développés sur ces mêmes milieux. Nous avons vu que le sérum frais (alexine) ajouté aux milieux contenant l'immunsérum n'empêchait pas le développement du microbe spécifique (charbon, rouget, streptocoque) ni le développement d'un germe sur l'immunsérum spécifique d'un germe voisin (entérocoque et sérum antipneumococcique).

Ceci n'est pas pour nous surprendre quand il s'agit de sérums antitoxiques ; nous avons vu que, dans la culture des anaérobies, le sérum frais semble même apporter en ce cas un nouvel élément favorisant la culture.

Pour ce qui est des sérums antimicrobiens, il faut remarquer que nous nous sommes adressé à des immunsérums dont « l'effet utile » n'est pas représenté, nous l'avons vu, par la bactériolyse. Toutefois il est vraisemblable que le même fait se produirait de la même manière pour d'autres germes cultivés dans d'autres immunsérums, même bactéricides. La quantité de microbes atteints est assez faible et l'alexine une fois absorbée par certains germes, rien n'empêche les autres germes qui ne l'ont point fixée, de se développer. C'est sur cette constatation

qu'est basée une méthode de titrage « in vitro » de la propriété bactéricide des sérums (NICOLLE, JOUAN, STAUB). On compare le développement fourni sur gélose coulée en boîte de PÉTRI par une émulsion (de dilution connue) de germes additionnée de complément + sérum anti à différentes doses, au développement fourni par la même émulsion, additionnée seulement de complément. L'expérience montre qu'un sérum normal ou anti est considéré comme bactéricide lorsque la quantité de germes obtenue en fin d'expérience avec les émulsions additionnées de complément et de sérum représente au plus le cinquième de celle que contiennent, après le même temps les émulsions additionnées d'une dose identique de complément.

LES NOUVELLES THEORIES SUR L'IMMUNITÉ

Il est fort compréhensible qu'à la suite des faits contradictoires observés dans le rôle des phénomènes humoraux dans l'immunité et à la lumière de nouvelles expériences, les savants aient cherché ailleurs l'origine de l'immunité. Il est évident que l'on ne peut aujourd'hui ne pas admettre qu'il est possible de conférer aux individus une solide immunité sans voir apparaître d'anticorps dans leurs humeurs. Nous voulons parler de l'immunisation locale. Comme le fait remarquer BEREDEKA : « Qui dit immunisation locale ne dit pas immunité locale... On connaît des virus qui, appliqués localement, sont capables de donner une immunité s'étendant à l'organisme entier. C'est le cas de l'immunité anticharbonneuse : bien qu'acquise au prix d'une cultivaccination, elle est générale et des plus solides. De même, à un degré moindre, la cuti-immunisation contre les staphylocoques et les streptocoques, l'entérovaccination contre les virus typho-paratyphiques, dysentérique ou cholérique, donnent lieu à l'immunité s'étendant à l'organisme entier.

« L'immunité que crée l'immunisation locale est toujours, topographiquement parlant, strictement limitée au groupe des cellules qui sont directement touchées par le vaccin. Mais, au point de vue physiologique, les choses se passent souvent comme si l'immunisation était générale. »

Plus loin, l'auteurs ajoute : « Que l'immunisation locale aboutisse à l'immunité locale ou à l'immunité générale, le processus s'accomplit, dans les deux cas, à l'intérieur des cellules, en dehors des anticorps. »

Dans ce cas, en effet, le microbe s'adresse à des cellules spéciales, cellules réceptives qui, « tout en étant solidaires de l'or-

ganisme entier, doivent avoir le don de s'infecter et de se défendre pour leur propre compte. » L'infection est locale, l'immunisation doit l'être également, et dans cette hypothèse, la place des anticorps est insignifiante ou nulle selon le germe en cause. Dans la théorie humorale de l'immunité, BORDET suppose que l'acte « lytique » qui produit la diffusion de l'hémoglobine, agit de la même façon quand son action s'exerce sur un microbe. Mais globule et microbe ne sont pas des éléments semblables, les hématies ne sont pas producteurs de toxines et ne sont pas susceptibles de se développer : ils ne représentent pas, à proprement parler, des cellules vivantes. D'autre part, l'immunité « anti-hématies » ne saurait être calquée, quant à son mécanisme, sur l'immunité anti-infectieuse, puisque, nous venons de le voir, il peut y avoir immunité contre les microbes, sans qu'il existe d'anticorps. Mais : « Ce qui est commun aux globules rouges et aux microbes, c'est la nature protéique de leur charpente vis-à-vis de laquelle l'organisme réagit en élaborant des anticorps lytiques ou coagulants. »

On sait que les auteurs ont fait le plus souvent appel pour expliquer la réaction antigène-anticorps aux phénomènes colloïdaux (nature de l'alexine, théorie physique de l'absorption de l'alexine, nature du phénomène de l'agglutination, précipitation, etc...) et que cette explication a toujours semblé la plus plausible.

En 1923, D'HÉRELLE, dans son ouvrage, *Les défenses de l'organisme*, étudie la question de très près, et ramène tous les phénomènes observés dans l'immunité humorale contre les microbes à des phénomènes colloïdaux n'ayant aucun rapport avec la défense contre les microbes.

Selon lui, la floculation (agglutination, précipitation) comme la fixation de l'alexine, sont dues à une propriété des colloïdes du sérum et résultent de la modification d'un équilibre colloïdal provoqué par la présence d'un colloïde étranger. « La formation d'une agglutinine ne constitue pas en réalité une réaction spécifique de l'organisme contre le microbe, dit-il, mais

contre l'albumine de ce microbe, et elle ne s'exerce que sur cette albumine en solution ; elle reste sans action sur le microbe lui-même dont elle n'affecte en rien la vitalité ou les propriétés.... Il s'agit d'un fait général, d'une réaction provoquée par l'intrusion d'une albumine étrangère qui tend à rompre l'équilibre colloïdal du sang et cette « défense » consiste en une réaction des colloïdes du sang sur le colloïde hétérogène. Le microbe, en tant qu'être vivant, n'intervient pas dans le phénomène. » Il suffit, en effet, d'injecter à un animal des microbes morts et broyés mais ayant conservé l'état colloïdal pour obtenir des anticorps.

Citant l'expérience de WOLLMANN, il nie l'existence d'alexine dans le sang circulant. Il s'appuie sur ce fait connu de la vitalité des vibrions cholériques après « lyse » pour nier le pouvoir bactéricide des sérums et applique au microbe les conclusions auxquelles il arrive à propos du mécanisme de la diffusion d'hémoglobine. Cette diffusion est due, selon lui, à une coagulation du stroma du globule, sous l'influence du sérum (comme cela se passe sous l'influence du sublimé à 1/5.000^e) et cet acte coagulant ne se produit pas sur le microbe puisque celui-ci n'est pas atteint dans sa vitalité. « Somme toute, conclut-il, le résultat final de la réaction antigène-anticorps, qu'il s'agisse de la précipitation, de l'agglutination ou qu'il s'agisse de la fixation de l'alexine est toujours une floculation. »

On sait que la réaction de WASSERMANN peut donner lieu à la déviation du complément, même si l'antigène normal (extrait de foie hérédo-syphilitique) est remplacé par un morceau de cœur de veau par exemple. « Que traduit alors cette réaction, écrit D'HÉRELLE, et pourquoi se produit-elle uniquement avec le sérum d'un syphilitique ? Elle se produit parce que dans la syphilis il y a un trouble profond dans l'équilibre des colloïdes du sérum, et cette instabilité est démontrée par la facilité avec laquelle les albumines d'un tel sérum se floculent sous l'influence d'un colloïde quelconque. »

D'ailleurs la fixation de l'alexine semble représenter (comme

la floculation) une simple réaction artificielle ne se produisant pas dans l'organisme. En effet, les propriétés colloïdales du sang doivent être tout à fait différentes de celles qui nous apparaissent « in vitro ». D'ailleurs, toutes les conditions sont différentes, témoin l'échec subi dans la création d'un sérum anti-leucocytaire et d'un sérum spermatotoxique actifs « in vivo ».

Le choc anaphylactique comme le choc protéique simple est dû à une réunion dans l'organisme de l'antigène et de l'anticorps produisant la rupture de l'équilibre colloïdal avec mise en liberté d'ions positifs (Mlle P. MENDELEEF). Or, cette mise en liberté d'ions positifs accompagne toujours, en effet, floculation et fixation de l'alexine. « Mais alors, dit D'HÉRELLE, le complément, l'alexine, ne serait-il pas tout simplement le sérum frais lui-même, c'est-à-dire la stabilité de l'équilibre colloïdal du sérum frais, qui détermine par sa rupture la mise en liberté de ces ions. »

On le voit, l'auteur ne fait intervenir dans les réactions humorales que la qualité albuminoïde et colloïde des microbes. Pour lui, la théorie des sérums lytiques représente « l'histoire d'une erreur » et il considère les anticorps comme la « rançon fatale de l'immunité ». En effet : « l'acquisition du pouvoir fixateur détermine l'état anaphylactique. Cet équilibre instable est susceptible de rupture sous l'effet d'une seconde intrusion du même antigène : cette rupture, c'est le choc anaphylactique. »

Les seules réactions de défense effectives de l'organisme sont de deux ordres : phagocytose et production d'antitoxines. Seuls les sérums antitoxiques sont capables de conférer l'immunité ou ont des propriétés curatives. Les infections purement microbiennes ne relèvent pas de la sérothérapie (ex. : le b. de SHIGA est toxique, son sérum est préventif ; le b. de FLEXNER est atoxique, son sérum n'a aucune action). Il nie toute efficacité aux vaccins tués et il explique ainsi l'immunité : « L'immunité naturelle et l'immunité acquise ne sont donc pas de même nature : dans la première, la phagocytose se produit parce que

le microbe ne secrète pas de substances toxiques pour le globule blanc ; dans le second, parce que la présence du microbe dans l'organisme a provoqué la formation de principes neutralisant ces produits toxiques, soit qu'ils se soient formés à l'intérieur du leucocyte, qui dans ce cas a acquis l'accoutumance à la phagocytose, vis-à-vis du microbe agent de la maladie, soit qu'ils soient libres dans les humeurs de l'organisme. »

D'HÉRELLE envisage deux facteurs de l'immunité — un facteur endogène qui comprend entre autres la phagocytose et la production d'antitoxines — et un facteur exogène, le « bactériophage », parasite des bactéries, dirigé spécifiquement contre elles et hôte normal du tube digestif des animaux.

Que conclure des faits mis en avant par ces théories et établis sur des bases solides quand on considère par exemple l'action efficace des sérums antimicrobiens ?

Certes, la qualité antigène est intimement et, pour ainsi dire, uniquement liée à la qualité albuminoïde et colloïde du microbe. On sait, par exemple, que la bactériodie charbonneuse produit un antisérum sensibilisateur quand on prépare cet antisérum à partir de germes tués par le mélange alcool-éther, alors que le sérum est dépourvu de sensibilisatrices, s'il est préparé à partir de germes vivants. Il est également évident que, dans la réaction antigène-anticorps, les facteurs colloïdaux occupent le premier plan, tout le monde en convient (nous l'avons vu dans les explications données du mécanisme des phénomènes humoraux de défense). Mais on peut admettre *a priori* que ces troubles colloïdaux sont « in vivo » aussi défavorables à l'égard des antigènes vivants qu'à l'égard de l'organisme même. Nous avons vu, d'autre part, qu'aussi faible qu'elle puisse être, la propriété bactéricide « in vitro » existe — et enfin, nous le répétons, l'action efficace des sérums antimicrobiens n'est pas moins évidente. Faut-il ramener l'action de ces sérums à un pouvoir antitoxique ? « Autant que nous pouvons en juger, écrit NICOLLE, d'après notre expérience, le pou-

voir antitoxique n'ajoute rien d'appréciable aux effets thérapeutiques des sérums antimicrobiens. Quels sont actuellement ceux de ces sérums dont personne ne saurait contester l'efficacité? Ce sont les sérums: anticharbonneux, antirouget, anti-pesteux, antiméningococciques, antigonococcique, antipneumococcique. » On sait qu'il s'agit de germes atoxiques.

Mais il n'est pas possible de douter davantage de l'existence des phénomènes colloïdaux et de leurs effets quand ils se manifestent.

On le voit, une explication générale du mécanisme de l'immunité est donc encore loin d'être donnée. Disons seulement qu'on ne peut douter de l'action des anticorps dans l'établissement de l'immunité quand ils existent. Mais nous venons de voir qu'en vaccinant seulement les « cellules réceptives » d'un microbe donné, l'immunité est établie et les anticorps n'apparaissent pas dans l'organisme. Ceci tend à faire penser que le vrai mode de l'immunité nous est inconnu et que les phénomènes humoraux de défense contre les microbes représentent actuellement un pis-aller dans la défense de l'organisme. Peut-être celui-ci, n'étant pas normalement et pour ainsi dire, spécifiquement sollicité, ne met-il pas en jeu ses vrais procédés de défense et ne fait-il que compenser leur absence par d'autres moyens plus imparfaits...

CONCLUSIONS

1. Les phénomènes observés « in vitro » ne sauraient être la réplique exacte de ceux qui se passent dans l'organisme vivant. Même quand ils sont observés directement « in vivo » les phénomènes sont subordonnés à des conditions expérimentales et, d'autre part, il ne peut être possible de conclure d'une espèce à une autre.

2. Il n'est pas possible de concilier les diverses théories concernant le rôle des humeurs dans l'immunité contre les microbes, mais on ne peut douter de l'efficacité des réactions humorales dans la défense contre les microbes, quel que soit le mécanisme de celle-ci. « In vitro » le pouvoir bactéricide est toujours faible et l'on doit avoir recours pour le titrer à des méthodes très délicates.

3. Huit microbes aérobies : bacille du rouget, Bactéridie charbonneuse, bacille de PREISZ-NOCARD, bacille dysentérique de SINGA, streptocoque, staphylocoque, enterocoque, menin-gocoque, et trois microbes anaérobies : Vibrion Septique, *b. histolyticus*, *b. perfringens*, se sont développés sur le sérum normal frais, riche en alexine. Mais le développement a toujours été plus considérable sur sérum dilué ou inactivé. Certains poussent d'emblée agglutinés.

4. Les mêmes microbes se sont bien développés sur leurs immunsérums spécifiques et sur la plupart des sérums immunisants hétérologues. Extraits de l'immunsérum spécifique où ils se sont développés, les microbes se développent à nouveau facilement sur bouillon ordinaire mais avec un retard net sur la culture en bouillon des germes de même espèce n'ayant pas subi l'action de l'immunsérum. La culture en bouillon à partir de microbes cultivés d'abord sur immun-

sérum présente pour un temps les caractères de la culture en immunsérum.

5. Dans nos observations: l'addition au bouillon de culture usuel, de sérum immunisant spécifique antimicrobien ou antitoxique d'un microbe pathogène *aérobie*, a toujours favorisé très nettement la culture du microbe spécifique ou d'un germe voisin. Le développement était visiblement inférieur, quand le sérum ajouté au bouillon ordinaire était du sérum normal ou un sérum immunisant non spécifique.

Au contraire, la culture des trois germes *anaerobies* étudiés semblait plutôt être favorisée par l'addition au milieu usuel de sérums immunisants hétérologues, spécifiques de microbes anarébies voisins, que par l'addition de l'antisérum spécifique du germe cultivé.

6. Le formol, à raison de XXII gouttes pour 10 cm³, exerce une action inhibitrice sur le développement sur sérum des divers germes étudiés.

Vu : Le Doyen :
BALTHAZARD.

Vu : Le Président :
LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- AMAKO. — Über den Einfluss des Immunserums auf die Lebenserscheinungen der Bakterien. Zentralblatt für Bakteriologie (origin) vol. 116, livre 6/8, p 506-515, 15 mai 1930.
- ALILAIRE et PANISSET. — Hématies et Méthode de Vaughan. C. R. de la Soc. de Biol., T. LXV, p. 198, 25 juillet 1908.
- ANDERSEN. — Recherches sérologiques sur les streptocoques, en particulier ceux de la scarlatine. Soc. Dan. de Biol., in C. R. de la Soc. de Biol., janvier 1922, p. 9.
- ARMANGUÉ et GONZALÈS. — Sur le mécanisme de la réaction de GATÉ et PAPACOSTAS. C. R. de la Soc. de Biol., Barcelone, 13 mars 1922.
- Etude sur le formol et la réaction de WASSERMANN. Journal of Infectious Disease. Vol. 30, n° 5, mai 1922, pp. 443-444.
- BESSON. — Technique Microbiologique et Sérothérapie. J.-B. Baillière et fils, éditeurs. Paris, 1928.
- BERGMAN. — Untersuchungen über anaerobie Wundbakterien in ihrem Verhalten zu normalen Körpersäften und Zellelementen. Acta. Soc. Medicorum Suecana, 1925, 51-1-52.
- BESREDKA. — Le sérum antistreptococcique et son mode d'action. Annales de l'Institut PASTEUR, 1904, p. 363.
- Etudes sur l'immunité dans les maladies infectieuses. Masson et Cie, éditeurs. Paris, 1928.
- BESSEMANS et LEYNÈS. — La formolgéification chez quelques sérums d'animaux. C. R. de la Soc. de Biol., 27 mai 1922.
- BORDET. — Traité de l'immunité, Masson et Cie, éditeurs. Paris, 1920.
- Sur le mode d'action des sérums cytolytiques et sur l'unité de l'alexine dans un même sérum. Annales de l'Institut PASTEUR, 1901, p. 303.
- BORDET et GENGOU. — Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Annales de l'Institut PASTEUR, 1901, p. 289.
- BRIDRÉ et JOUAN. — Action du sérum spécifique sur le bacille du rouget des porcs. C. R. de la Soc. de Biol., 1914, T. LXXVII, p. 541.
- BURNET. — Microbes et Toxines. E. Flammarion, éditeur. Paris, 1919.
- CALMETTE, BOQUET, NÈGRE. — Manuel technique de Microbiologie et Sérologie. Masson et Cie, éditeurs. Paris, 1926.
- COMBIESCO. — Sur la géification des sérums par le formol. C. R. de la Soc. de Biol, 17 juin 1922.
- Recherches sur la géification des sérums par l'aldéhyde formique

- chez les animaux en état d'anaphylaxie. C. R. de la Soc. de Biol., 8 juillet 1922.
- G. CORDIER. — De la formolgélification en médecine vétérinaire. C. R. de la Soc. de Biol. de Lyon, 24 avril 1928, in C. R. de la Soc. de Biol., 1928, p. 1333.
- DEVOUASSOUX. — Action du formol et de quelques antiseptiques sur la conservation des sérums. Thèse Doctorat vétérinaire. Paris, 1930.
- GATÉ et PAPACOSTAS. — Nouvelle réaction de la syphilis. C. R. de la Soc. de Biol. Lyon, 15 novembre 1920.
- La formolgélification des sérums dans les diverses maladies. C. R. de la Soc. de Biol., 3 juillet 1922.
- D'HIÉRELLE. — Les défenses de l'organisme. Flammarion, édit. Paris, 1923.
- KENGRAGSAT. — Recherches expérimentales sur les variations de la bactériémie charbonneuse et sur l'immunisation contre le charbon. Thèse Doctorat vétérinaire. Paris, 1926.
- LE BOURDELLÉS et SEDALLIAN. — Précis d'Immunologie. Doin et Cie, édit. Paris, 1930.
- MALVOZ. — Contribution à l'étude des fixateurs du sérum normal de chien. Annales de l'Institut PASTEUR, 1902, p. 625.
- MASSOL et NOWACZINSKI. — Conservation et filtration de l'alexine du sérum de cobaye. C. R. de la Soc. de Biol., 9 avril 1910, p. 588.
- MASSOL et GRVSEZ. — Influence du vieillissement et de la dessiccation sur la conservation de l'alexine du sérum de cobaye. C. R. de la Soc. de Biol., 14 mai 1910, p. 825.
- MESNIL. — Sur le mode d'action du sérum préventif contre le rouget du porc. Annales de l'Institut PASTEUR, 1898, p. 481.
- METCHNIKOFF. — L'Immunité.
- Leçons sur l'inflammation.
- NICOLLE. — Les antigènes et les anticorps, Masson et Cie, édit. Paris, 1920.
- NICOLLE et CESARI. — Influence des immunosérums spécifiques sur la culture des microbes pathogènes. Annales de l'Institut PASTEUR, 1926, p. 43.
- NICOLLE, CESARI, JOUAN. — Toxines et antitoxines. Masson et Cie, éditeurs. Paris, 1919.
- NICOLLE et BOQUET. — Eléments de microbiologie générale et d'immunologie. Doin et Cie, éditeurs. Paris, 1926.
- NICOLLE, POZERSKI, ABT. — Une conception générale des anticorps et de leurs effets.
- Premier mémoire.* — NICOLLE et POZERSKI : Les anticorps des toxines solubles. Annales de l'Institut PASTEUR, 1908, p. 26 et suiv.
- Deuxième mémoire.* — NICOLLE et ABT : Les anticorps des albuminoïdes et des cellules. Annales de l'Institut PASTEUR, 1908, p. 132.
- Troisième mémoire.* — NICOLLE : Les anticorps normaux. Annales de l'Institut PASTEUR, 1908, p. 237.

NICOLLE, CESARI, DEBAINS. — Etudes sur la précipitation mutuelle des antigènes et des anticorps.

Premier mémoire : Sérums antisérums. Annales de l'Institut PASTEUR, T. XXXIV, n° 3, p. 149.

Deuxième mémoire : Sérums antitoxiques. Annales de l'Institut PASTEUR, T. XXXIV, n° 9, p. 596.

Troisième mémoire : Sérums anticellulaires. Valeur de la réaction précipitante. Annales de l'Institut PASTEUR, T. XXXIV, n° 10, p. 709.

NICOLLE, FRASEY, DEBAINS, NICOLAS. — Recherches sur la préparation des sérums antimicrobiens et antitoxiques chez le cheval (premier mémoire). Annales de l'Institut PASTEUR, T. XXXIV, n° 5, p. 285.

NICOLLE et CESARI. — Etude sur la toxicité et l'hémotoxicité des sérums normaux et des antisérums. Journal de Physiologie et de Pathologie générale. Septembre 1915.

NICOLAS. — Sur la gélification des sérums par l'aldéhyde formique. C. R. de la Soc. de Biol., 7 janvier 1922, p. 11.

NICOLAS et PANISSET. — Action du formol sur les propriétés du sérum hémolytique. C. R. de la Soc. de Biol., 14 janvier 1922, p. 66.

NOGARD et LECLAIRCHE. — Les maladies microbiennes des animaux.

PANISSET. — A propos de la genèse de nos connaissances sur quelques phénomènes fondamentaux relatifs à l'immunité contre les microbes. Biologie médicale, mai 1905.

PANISSET et ALLIAIRE. — Influence de la coagulation et de la décoagulation des antigènes hématies sur la production des anticorps. C. R. de la Soc. de Biol., T. LXV, p. 74, 11 juillet 1908.

PETTERSON. — Über die Thermostabilen bacteriolytischen Substanzen des Normalserums. Z. f. Imm., 1924, 40, 43-56.

— Über die wärmebeständigen Keimtötenden Substanzen, die β lysines der Tiersera und die von diesen beeinflussten Bakterien. Z. f. Imm. 1926, 48, 233-296.

PIERRET et BRETON. — Variation du pouvoir alexique des sérums de lapin gardés à la glacière. Soc. de Biol. de Lille, 14 décembre 1925, in C. R. de la Soc. de Biol., T. XCHI, p. 1612.

PFEIFFER. — Deutsch Medicinische Wochenschrift, n° 51, 1901, p. 892.

URBAIN. — Sensibilisatrice due à la bactériémie charbonneuse. C. R. de la Soc. de Biol., 7 janvier 1922, p. 9.

— La réaction de fixation appliquée au diagnostic de certaines maladies microbiennes ou parasitaires communes à l'homme et aux animaux. Editions de la Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale. Paris, 1927.

VOGES und SCHUTZ. — Deutsch Medicinische Wochenschrift, 27 janvier 1898.

WEINBERG. — Zeitschrift für Hygiene, vol. 39, fasc. 1, p. 183 et suiv.

WEINBERG et GINGSBOURG. — Données récentes sur les microbes anaérobies et leur rôle en pathologie. Masson et Cie, éditeurs. Paris, 1927.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.

PREMIERE PARTIE

	PAGES
APERÇU DE L'ENSEMBLE DE NOS CONNAISSANCES SUR L'IMMUNITÉ.....	5
CHAPITRE PREMIER. — <i>Les défenses de l'organisme contre l'infection..</i>	7
§ 1. — Défense contre les microbes.....	7
a) Les leucocytes et la phagocytose.....	7
b) Les humeurs dans la défense contre les microbes.....	10
§ 2. — Défense contre les toxines.....	13
a) Rôle des leucocytes.....	13
b) Rôle des humeurs.....	14
CHAPITRE II. — <i>Antigènes et anticorps.....</i>	17
§ 1. — Antigènes	17
a) Toxine	17
b) Eléments indifférents des cellules et des humeurs.....	18
§ 2. — Anticorps	19
a) Antitoxine et neutralisation de la toxine.....	20
b) Agglutinine et agglutination	20
c) Précipitine et précipitation	21
d) Sensibilisatrices. — Actions lytiques.....	21
§ 3. — Anticorps artificiels et anticorps normaux.....	23
a) Antitoxines.	23
b) Agglutinines	23
c) Précipitines	23
d) Sensibilisatrices.	24
— Anticorps normaux et substances bactéricides.....	25
§ 4. — Mode d'action des anticorps.....	26
§ 5. — Applications pratiques	28
CHAPITRE III. — <i>Défenses de l'organisme et immunité.</i>	29
§ 1. — Définition de l'immunité	29
§ 2. — Rôle respectif des moyens de défense dans l'immunité.	31
a) Théories humorale et leucocytaire	31
b) Théorie éclectique	34
§ 3. — Origine des anticorps.....	35
§ 4. — Sérums immunisants.....	36
CHAPITRE IV. — <i>Insuffisance des phénomènes humoraux dans l'éta-</i> <i>blissement de l'immunité. — Pouvoir bactéricide des humeurs</i> <i>et des immunosérums, son rapport avec l'immunité contre les</i> <i>microbes.</i>	39

	PAGES
§ 1. — Humeurs et état réfractaire. Rôle prépondérant des leucocytes dans l'immunité naturelle innée.....	39
a) Immunité naturelle innée contre les toxines.....	39
b) Immunité naturelle innée contre les microbes.....	40
§ 2. — Humeurs et immunité acquise.....	44
a) Immunité acquise contre les toxines.....	44
b) Immunité acquise contre les microbes.....	45
1° Anticorps et immunité.....	46
2° Pouvoir bactériologique « in vitro » des sérums immunisants et immunité.....	48
3° Pouvoir bactériologique « in vivo » des sérums immunisants et immunité.....	50
4° La bactériolyse s'accompagne-t-elle d'une destruction de l'élément cellulaire ?	54
§ 3. — Part revenant aux phénomènes humoraux dans l'immunité contre les microbes.....	55
§ 4. — Culture des microbes pathogènes sur les sérums normaux et sur les sérums immunisants.....	59
CHAPITRE V. — <i>L'alexine</i>	69
1. L'alexine existe-t-elle dans le sang circulant ?	69
2. Unité ou pluralité de l'alexine.....	71
3. Durée du pouvoir alexique des sérums.....	73
DEUXIÈME PARTIE	
RECHERCHES PERSONNELLES.....	75
I. — Technique expérimentale.....	77
a) Manuel opératoire.....	77
b) Récolte du sérum normal.....	78
II. — Recherches personnelles.....	81
A. — Définitions.....	81
Sérum inactivé, coagulé, gélifié.....	81
Formolgélification du sérum.....	82
B. — Observations.....	85
1. Culture du bacille du Rouget.....	85
2. — de la Bactéridie charbonneuse.....	89
3. — du bacille de PREISZ-NOCARD.....	94
4. — du bacille dysentérique de SHIGA.....	97
5. — des streptocoque, staphylocoque, entérocoque, méningocoque.....	99
6. — du Vibron septique, du b. Histolyticus, du b. perfringens, du b. oedematiens.....	106
LES NOUVELLES THÉORIES SUR L'IMMUNITÉ.....	115
CONCLUSIONS.....	121
BIBLIOGRAPHIE.....	123

